

# Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama

Intraoperative radiation therapy in  
the treatment of breast cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

# Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama

Intraoperative radiation therapy in  
the treatment of breast cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama / Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino. — Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-13-115-1

Depósito Legal: C 2469-2013

1. Radioterapia 2. Neoplasias de la mama I. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Dirección de avalia-t: Marisa López-García

Autoría: Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino

Documentalista: Beatriz Casal Acción

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Profesor Novoa Santos, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece al **Dr. José M<sup>a</sup> Borrás Andrés**, director del Plan Oncológico de Cataluña y al **Dr. Ezequiel González Patiño**, del Servicio de Radioterapia del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (A Coruña), su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

**Declaración de intereses:** los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: junio 2013

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.  
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NIPO: 680-13-115-1

Depósito Legal: C 2469-2013

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

# Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama

Intraoperative radiation therapy in  
the treatment of breast cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

# Índice

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Lista de abreviaturas</b> . . . . .                                      | 11 |
| <b>Lista de tablas y figuras</b> . . . . .                                  | 13 |
| <b>Resumen</b> . . . . .                                                    | 15 |
| <b>Summary</b> . . . . .                                                    | 19 |
| <b>1 Introducción</b> . . . . .                                             | 23 |
| 1.1 Cáncer de mama . . . . .                                                | 23 |
| 1.1.1 Epidemiología . . . . .                                               | 23 |
| 1.1.2 Mortalidad . . . . .                                                  | 24 |
| 1.1.3 Supervivencia . . . . .                                               | 26 |
| 1.1.4 Estadíaje . . . . .                                                   | 26 |
| 1.1.5 Tratamiento . . . . .                                                 | 28 |
| 1.2 Radioterapia . . . . .                                                  | 30 |
| 1.3 Radioterapia en cáncer de mama . . . . .                                | 31 |
| 1.4 Radioterapia intraoperatoria . . . . .                                  | 36 |
| <b>2 Objetivos</b> . . . . .                                                | 43 |
| <b>3 Métodos</b> . . . . .                                                  | 45 |
| 3.1 Búsqueda bibliográfica . . . . .                                        | 45 |
| 3.2 Criterios de selección de los estudios . . . . .                        | 46 |
| 3.3 Extracción de datos . . . . .                                           | 47 |
| 3.4 Evaluación de la calidad . . . . .                                      | 47 |
| <b>4 Resultados</b> . . . . .                                               | 49 |
| 4.1 Búsqueda bibliográfica . . . . .                                        | 49 |
| 4.2 Resultados de revisiones sistemáticas y metanálisis . . . . .           | 50 |
| 4.3 Características de los estudios . . . . .                               | 51 |
| 4.3.1 RIO como refuerzo del tratamiento convencional de radiación . . . . . | 51 |
| 4.3.2 RIO como única modalidad de radioterapia . . . . .                    | 53 |
| 4.4 Eficacia: recurrencia y supervivencia . . . . .                         | 57 |
| 4.4.1 RIO como refuerzo . . . . .                                           | 57 |

|                                                                                                                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.4.2 RIO como modalidad única de tratamiento . . . . .                                                                                                   | 58         |
| 4.5 Resultados de toxicidad, complicaciones . . . . .                                                                                                     | 80         |
| 4.5.1 Toxicidad aguda . . . . .                                                                                                                           | 60         |
| 4.5.2 Toxicidad tardía: infección, ulceración . . . . .                                                                                                   | 62         |
| 4.5.3 Seroma, Hematoma . . . . .                                                                                                                          | 63         |
| 4.5.4 Fibrosis . . . . .                                                                                                                                  | 65         |
| 4.5.5 Dolor . . . . .                                                                                                                                     | 67         |
| 4.5.6 Edema, linfedema . . . . .                                                                                                                          | 68         |
| 4.5.7 Necrosis grasa, liponecrosis . . . . .                                                                                                              | 69         |
| 4.5.8 Toxicidad en la piel: telangiectasia, hiperpigmentación,<br>retracción, calcificación, engrosamiento de la piel, cicatrización . .                  | 70         |
| 4.6 Resultados cosméticos . . . . .                                                                                                                       | 73         |
| 4.7 Calidad de vida . . . . .                                                                                                                             | 74         |
| 4.8 Resultados de los proyectos en marcha . . . . .                                                                                                       | 75         |
| <b>5 Discusión . . . . .</b>                                                                                                                              | <b>77</b>  |
| 5.1 Metodología y limitaciones de los estudios . . . . .                                                                                                  | 77         |
| 5.2 Discusión de la eficacia/efectividad . . . . .                                                                                                        | 82         |
| 5.2.1 Recurrencias y supervivencia . . . . .                                                                                                              | 82         |
| 5.2.2 Resultados cosméticos . . . . .                                                                                                                     | 87         |
| 5.2.3 Calidad de vida . . . . .                                                                                                                           | 88         |
| 5.3 Discusión de la seguridad . . . . .                                                                                                                   | 89         |
| 5.3.1 RIO como refuerzo . . . . .                                                                                                                         | 90         |
| 5.3.2 RIO como monoterapia . . . . .                                                                                                                      | 93         |
| 5.4 Consideraciones de la técnica . . . . .                                                                                                               | 87         |
| <b>6 Conclusiones . . . . .</b>                                                                                                                           | <b>101</b> |
| <b>7 Bibliografía . . . . .</b>                                                                                                                           | <b>105</b> |
| <b>Anexos . . . . .</b>                                                                                                                                   | <b>119</b> |
| Anexo A. Clasificación TNM para el cáncer de mama según la American<br>Joint Committee on Cancer . . . . .                                                | 119        |
| Anexo B: Criterios de selección de los pacientes para utilizar APBI fuera<br>de ensayos clínicos según las recomendaciones ASTRO y<br>GEC-ESTRO . . . . . | 123        |

|                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Anexo C. Estrategia de búsqueda. . . . .                                                                                                                  | 125 |
| Anexo D. Clasificación de la calidad de la evidencia científica . . . . .                                                                                 | 129 |
| Anexo E. Artículos incluidos en la revisión sistemática del NBCC . . . . .                                                                                | 131 |
| Anexo F. Series de casos de tamaño muestral inferior a 150 pacientes. . . . .                                                                             | 133 |
| Anexo G. Proyectos de investigación . . . . .                                                                                                             | 135 |
| Anexo H. Tablas de evidencia: RIO como refuerzo del tratamiento<br>convencional de radiación de la mama . . . . .                                         | 139 |
| Anexo I. Tablas de evidencia: RIO como única modalidad de radioterapia<br>de la mama. . . . .                                                             | 147 |
| Anexo J. Artículos excluidos cáncer de mama . . . . .                                                                                                     | 161 |
| Anexo K. Criterios de toxicidad RTOG/EORTC (Radiation Therapy<br>Oncology Group / European Organization for Research and<br>Treatment of Cancer). . . . . | 165 |
| Anexo L. Criterios de toxicidad escala SOMA-LENT (Late effects of<br>normal tissue-subjective, objective, management, and analytic). . .                  | 167 |

# Lista de abreviaturas

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**APBI:** Accelerated Partial Breast Irradiation. Radiación parcial acelerada

**ASTRO:** American Society for Radiation Oncology

**AWBI:** Accelerated Whole Breast Irradiation. Radiación acelerada

**CRD:** Centre for Reviews and Dissemination

**CCT:** Current Controlled Trials

**DARE:** Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness

**EBRT:** External Beam Radiotherapy. Radioterapia externa

**ESTRO:** European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

**GEC:** Groupe Européen de Curiethérapie

**Gy:** Gray

**HDR-IORT (Brachytherapy):** Braquiterapia de alta tasa de dosis

**HTA:** Health Technology Assessment

**IBRT:** Ipsilateral Breast Tumor Recurrence

**ICTRP:** International Clinical Trials Registry Platform

**IME:** Índice Médico Español

**IOERT:** Intra Operative Electron Radiation Therapy

**IORT:** Intra Operative Radiation Therapy

**NHMRC:** National Health and Medical Research Council  
(Australian Government)

**NHS EED:** Economic Evaluation Database del National Health Service

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**RIO:** Radioterapia Intraoperatoria

**RIOe:** Radioterapia Intraoperatoria con electrones

**RTOG/EORTC:** Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC)

**SOMA-LENT:** Late effects in normal tissues, subjective, objective, management and analytic scales

**WBRT/WBI:** Whole Breast Radiotherapy / Whole Breast Irradiation

# Lista de tablas y figuras

## Tablas

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1: Supervivencia a 3 años del cáncer de mama en mujeres diagnosticadas entre 2000-2007 y ajustada por grupos de edad . . . | 17 |
| Tabla 2: Estadificación del cáncer según el sistema TNM de la AJCC. . . . .                                                      | 18 |
| Tabla 3: Clasificación TNM, estado anatómico y grupo pronóstico según la AJCC para el cáncer de mama . . . . .                   | 18 |
| Tabla 4: Características de las técnicas de radiación desarrolladas para APBI.                                                   | 23 |
| Tabla 5: Características de las técnicas de radioterapia intraoperatoria desarrolladas para APBI . . . . .                       | 26 |
| Tabla 6: Criterios de inclusión y exclusión de los estudios. . . . .                                                             | 32 |
| Tabla 7: Características de los estudios que evalúan RIO como refuerzo a WBRT . . . . .                                          | 35 |
| Tabla 8: Características del ensayo TARGIT-A y de los estudios relacionados.                                                     | 37 |
| Tabla 9: Características de los estudios que evalúan la RIO como radioterapia única . . . . .                                    | 38 |
| Tabla 10: Resultados de recurrencia, metástasis, supervivencia y mortalidad.                                                     | 39 |
| Tabla 11: Resultados de recurrencia, metástasis, supervivencia y mortalidad.                                                     | 40 |
| Tabla 12: Toxicidad aguda de la RIO+WBRT vs WBRT. . . . .                                                                        | 42 |
| Tabla 13: Toxicidad aguda de la RIO . . . . .                                                                                    | 42 |
| Tabla 14: Toxicidad tardía: incidencia de infección y ulceración . . . . .                                                       | 43 |
| Tabla 15: Toxicidad: incidencia de seroma y hematoma . . . . .                                                                   | 44 |
| Tabla 16: Toxicidad: incidencia de fibrosis . . . . .                                                                            | 45 |
| Tabla 17: Toxicidad: incidencia de dolor . . . . .                                                                               | 46 |
| Tabla 18: Toxicidad: incidencia de edema y linfedema . . . . .                                                                   | 46 |
| Tabla 19: Toxicidad: incidencia de necrosis grasa o liponecrosis. . . . .                                                        | 47 |
| Tabla 20: Toxicidad en la piel . . . . .                                                                                         | 49 |
| Tabla 21: Resultados cosméticos. . . . .                                                                                         | 50 |
| Tabla 22: Aplicación de las recomendaciones GEC-ESTRO y ASTRO . . . . .                                                          | 56 |
| Tabla 23: Resultados de los ensayos EORTC “boost vs no boost” y START-B y de los estudios de la RIO. . . . .                     | 58 |
| Tabla 24: Resultados de los ensayos EORTC, START-B y TARGIT-A . . . . .                                                          | 59 |
| Tabla 25: Efectos adversos inherentes a la cirugía conservadora y a la radioterapia externa . . . . .                            | 63 |

Figuras

Figura 1: Incidencia del cáncer de mama (casos / 100 000 mujeres) en Europa (2012) . . . . . 24

Figura 2: Evolución de la tasa de mortalidad del cáncer de mama ajustada x 100 000 (población estándar europea) en España (2001-2012) . . . . . 25

Figura 3: Resultados de la búsqueda bibliográfica en cáncer de mama. . . . . 49

# Resumen

**Introducción:** la radioterapia es una parte esencial del tratamiento combinado del cáncer, con un interés creciente en las últimas décadas por las técnicas que irradian sólo la porción de la mama de mayor riesgo de desarrollar recidivas locales. Su filosofía es alcanzar mayores y más eficaces dosis de radiación sin aumentar la incidencia de efectos adversos, ya que las estructuras sensibles se desplazan o protegen en el momento de administrar la radiación. Entre estas técnicas se encuentra la RIO, que trata de mejorar el control local de la enfermedad mediante la administración de una única dosis de radiación ionizante directamente sobre el tumor en la cavidad quirúrgica permitiendo aumentar la dosis y disminuir la toxicidad por menor irradiación de los tejidos sanos.

**Objetivos:** evaluar la efectividad de la RIO como tratamiento adyuvante o sustituto del actual tratamiento estándar del cáncer de mama, en términos de recurrencia, supervivencia, resultados cosméticos e impacto en la calidad de vida. Determinar la seguridad de dicho procedimiento en términos de toxicidad aguda y tardía.

**Métodos:** se realizó una búsqueda de la literatura científica, desde enero de 2000 hasta enero de 2013, en las principales bases de datos biomédicas: CRD (HTA, DARE, NHS EED), Biblioteca Cochrane Plus, Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, CSIC-IME, Clinical Trials Registry, ICTRP y CCT. Este proceso se completó con una búsqueda general en páginas de calidad de internet. Dos revisores independientes realizaron la selección de los artículos siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, resolviendo las posibles discrepancias por consenso. Se realizó también una revisión manual de la bibliografía referida en los artículos seleccionados. Posteriormente, se realizó la extracción y síntesis de datos en tablas de evidencia. La calidad se evaluó a través de la escala NHMRC.

**Resultados:** se seleccionaron 77 estudios para su evaluación a texto completo, de los que 44 cumplieron los criterios de inclusión: 1 revisión sistemática, 1 metanálisis, 1 ensayo clínico, 9 series de casos comparadas y 32 series de casos, siendo el total de pacientes incluidas de 2310 en la modalidad de refuerzo y de 5494 en la monoterapia. La RIO administrada como refuerzo intraoperatorio registró una tasa de recurrencia a 5 años del 6,5% (como mayor valor y mayoritariamente a nivel local) y tasas de supervivencia en torno al 91% a 5 y 7 años. Los resultados

cosméticos obtenidos fueron buenos y/o excelentes en más del 90% de las pacientes. La toxicidad fue de carácter moderado, alcanzando como máximo el grado III de las escalas RTOG/EORTC y SOMA-LENT. Las complicaciones más frecuentes fueron el desarrollo de necrosis grasa (50%), seroma (48%) y toxicidad en la piel (15%), observándose peores resultados tras la RIO que con la radiación externa. La incidencia de úlceras, fibrosis, edema y linfedema fue del 5% y la de dolor fuerte y regular del 10%. Su administración como única modalidad de radiación presentó una tasa de recurrencias entre el 1,22% a 4 años y el 7% a 10 años, ligeramente superior al tratamiento convencional, aunque sin significación estadística. La supervivencia global fue próxima al 90% a 10 años y los resultados cosméticos buenos y/o excelentes en el 90% de las pacientes. Las complicaciones registradas indican que las pacientes tratadas con RIO presentan mayor incidencia de ulceración, necrosis grasa, infecciones (grado III), seromas y hematomas que precisan intervención que las tratadas de manera convencional, con menor incidencia de dolor, fibrosis y edema, aunque en la mayoría de los casos las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La administración de una única dosis de RIO parece mejorar ciertos aspectos de la calidad de vida como la actividad diaria y profesional o la presencia e intensidad de dolor al compararlo con las pacientes tratadas con un refuerzo de RIO o de manera convencional, aunque estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas.

**Discusión:** la existencia de un sólo ECA, con ciertas limitaciones metodológicas, y que el resto de los estudios incluidos sean de tipo observacional y descriptivo y que presenten también ciertas limitaciones y posibles conflictos de interés, limita de manera importante la elaboración de conclusiones firmes.

**Conclusiones:** los resultados de los estudios que evalúan la RIO como alternativa al refuerzo de radiación externa apuntan a que dicha asociación no supone un incremento en términos de efectividad y de supervivencia global, ni una reducción significativa en términos de seguridad respecto al tratamiento convencional de radiación externa. Estos resultados proceden de estudios de escaso rigor metodológico y no existen ensayos clínicos que lo confirmen. La administración de una única dosis de RIO se asocia con una incidencia de recurrencias y metástasis equiparable a la del tratamiento convencional y a pesar de mostrar una baja toxicidad, no mejora de forma significativa la del tratamiento convencional. Esta evidencia procede de un único ECA con ciertas limitaciones y de estudios observacionales y descriptivos, lo que reduce de manera

importante la validez de dichos resultados. En definitiva, los resultados de los estudios incluidos dejan importantes dudas sobre la posible sustitución de la radioterapia externa convencional por la radiación intraoperatoria como tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial.

# Summary

**Introduction:** radiotherapy is an essential part of combined cancer treatment, with growing interest in recent decades in techniques that irradiate only the portion of the breast at greatest risk of developing local recidivation. The philosophy is to achieve higher and more effective doses of radiation without increasing the incidence of adverse effects, since sensitive structures are mobilised and shielded when radiation is administered. Such techniques include intraoperative radiotherapy (IORT), which seeks to enhance local control of the disease by administering a single dose of ionising radiation directly to the tumour bed, thereby enabling dosages to be increased and toxicity decreased through less irradiation of healthy tissue.

**Objectives:** to assess the effectiveness of IORT as adjuvant or replacement treatment for the current standard treatment of breast cancer, in terms of recurrence, survival, cosmetic results and impact on quality of life; and to ascertain the safety of this procedure, in terms of acute and late toxicity.

**Methods:** a search of the scientific literature was conducted, from January 2000 to January 2013, in the main biomedical databases: Centre for Reviews and Dissemination (Health Technology Assessment, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, NHS Economic Evaluation Database), Cochrane Plus Library, Medline, Embase, ISI Web of Knowledge, CSIC-Índice Médico Español, Clinical Trials Registry, WHO International Clinical Trials Registry Platform and Current Controlled Trials. This process was completed by a general search of quality Internet web pages. Two independent reviewers selected the papers in accordance with pre-established inclusion and exclusion criteria, with any disagreements being resolved by consensus. Lastly, a manual review was performed of the bibliographic references cited in the papers selected. The data were then extracted and summarised in evidence tables. Study quality was assessed using the National Health and Medical Research Council scale.

**Results:** of the total of 77 studies selected for full-text appraisal, 44 met the inclusion criteria and comprised 1 systematic review, 1 meta-analysis, 1 clinical trial, 9 comparative case series and 32 case series, with the total number of patients included being 2310 in booster treatment and 5494 in monotherapy. IORT administered as an intraoperative booster dose registered a recurrence rate at 5 years of 6,5% (as the highest value and mainly at a local level) and survival rates of around 91% at 5 and 7 years.

The cosmetic results obtained were good and/or excellent in over 90% of patients. Toxicity was of a moderate nature, reaching a maximum of grade III on the Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) and Subjective, Objective, Management, Analytic/Late Effects Normal Tissue Task Force (SOMA-LENT) scales. The most frequent complications were development of fat necrosis (50%), seroma (48%) and skin toxicity (15%), with worse results being observed after IORT than with external radiation. Incidence of ulcers, fibrosis, oedema and lymphoedema was 5% and that of regular acute pain, 10%. Administration of IORT as the sole form of radiation yielded a recurrence rate ranging from 1,22% at 4 years to 7% at 10 years, slightly higher than that of conventional treatment, though without statistical significance. Overall survival was close on 90% at 10 years, with good and/or excellent cosmetic results in 90% of patients. The complications registered indicated that patients treated with IORT presented with a higher incidence of ulceration, fat necrosis, infections (grade III), seromas and haematomas that required intervention than did patients who had been treated conventionally, with a lower incidence of pain, fibrosis and oedema, though in most cases these differences did not prove statistically significant. Administration of a single dose of IORT seemed to improve certain aspects of quality of life, such as daily and professional activity, or presence and intensity of pain, as compared to patients treated with an IORT booster dose or conventionally, though these differences again failed to prove statistically significant.

**Discussion:** the existence of a single randomised clinical trial (RCT) with certain methodological limitations, taken together with the fact that the remaining studies included were not only observational and descriptive in nature but also displayed certain limitations and possible conflicts of interest, amounts to a serious limitation when it comes to drawing firm conclusions.

**Conclusions:** the results of studies that assess IORT as an alternative to an external-radiation booster dose indicate that this combination does not amount to an increase in terms of effectiveness and overall survival, nor does it entail a significant reduction in terms of safety with respect to conventional external radiation treatment. These results are drawn from studies of little methodological rigour, and there are no clinical trials that would go to confirm them. Administration of a single dose of IORT is associated with an incidence of recurrences and metastasis comparable to that of conventional treatment, and, despite showing low toxicity, does not improve the toxicity of conventional treatment to any significant

degree. This evidence is based on a single RCT with certain limitations and on observational and descriptive studies, something that considerably reduces the validity of these results. Indeed, the results of the studies included give rise to important doubts regarding the possible replacement of conventional external radiotherapy by intraoperative radiation as the treatment of choice in patients with breast cancer in the initial stages.

# 1 Introducción

La Organización Mundial de la Salud define el cáncer como un amplio grupo de enfermedades caracterizadas por la existencia de una proliferación anormal de células que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Este crecimiento celular incontrolado tiene la capacidad de formar masas o tumores visibles en los órganos donde se originan (tumor primario) o de invadir órganos adyacentes y diseminarse a través de la sangre o linfa a zonas distantes, crecer en ellas y originar tumores secundarios o metástasis (1).

La fisiopatología del cáncer radica en alteraciones del material genético que son resultado de la interacción entre factores genéticos individuales y factores externos o carcinógenos. El proceso de carcinogénesis se desarrolla en 4 etapas:

1. Inducción o iniciación: mutaciones del material genético de la célula que le confiere características propias; división incontrolada, capacidad de invasión local y de diseminación a distancia.
2. Cáncer “in situ”: aumento del número de células cancerosas en el órgano (tumor primario).
3. Invasión local: extensión del tumor primario a estructuras vecinas.
4. Metástasis o invasión a distancia: diseminación a órganos distantes a través del torrente sanguíneo o linfático originando tumores secundarios o metástasis.

## 1.1 Cáncer de mama

### 1.1.1 Epidemiología

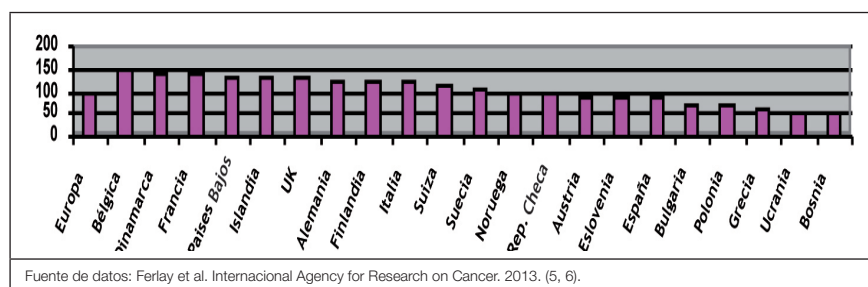
El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres de todo el mundo y representa el 16% de todos los tumores femeninos. Su incidencia está en aumento especialmente en los países en vías de desarrollo, donde la mayoría de los casos se diagnostican en fases avanzadas. Según los datos aportados por la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* de la OMS, se estima que en 2030 se producirán 15,5 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo, de los cuales 2,1 millones serán debidos al cáncer de mama (2, 3).

En EE.UU., la incidencia ajustada por edad durante el quinquenio 2005-2009 fue de 124,3 casos/100 000 mujeres, observándose una asociación directa con la edad, especialmente a partir de los 65 años, y ciertas diferencias respecto a la raza, con mayor incidencia en la raza blanca para la misma cohorte de edad. Las estimaciones previstas por el *National Cancer Institute (NCI)* de EE.UU. indican que en 2013 se diagnosticarán 230 000 tumores invasivos de mama y más de 64 000 nuevos casos de carcinomas in situ (4).

La situación en Europa es similar, diagnosticándose en 2012 464 000 nuevos casos de cáncer de mama, con una incidencia estandarizada por edad de 94,2 casos por 100 000 mujeres, lo que representa el 28,8% del total (5).

Respecto a Europa, España se encuentra en la zona intermedia (figura 1), con una incidencia de 84,9 casos/100 000 mujeres, no superando la media europea y situándose muy por debajo de países como Bélgica, Dinamarca o Francia que son los países con mayores incidencias (superiores a 136 casos/100 000 mujeres (5, 6). En todos los registros españoles el cáncer de mama fue el más frecuente entre las mujeres, responsable de más del 25% del total de casos. Entre las diferentes Comunidades Autónomas, Cataluña, Navarra, País Vasco y Canarias registraron las incidencias más altas (7).

**Figura 1: Incidencia del cáncer de mama (casos/100 000 mujeres) en Europa (2012)**



### 1.1.2 Mortalidad

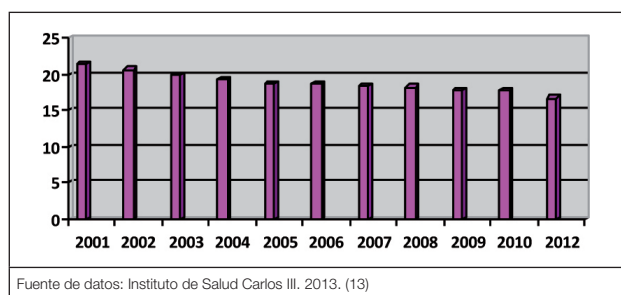
La OMS indica que la mortalidad por cáncer de mama está en descenso, posiblemente debido a los avances en la detección precoz, las mejoras en el tratamiento, la disminución de su incidencia y las mejoras en la supervivencia especialmente en los países desarrollados. A pesar de ello, es la causa de muerte más frecuente entre las mujeres, tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo, y estima que en 2030 se superarán los 700 000 fallecimientos (1,2).

Durante el periodo 2005-2009, la mortalidad por cáncer de mama en EE.UU. mostró un descenso anual del 3% entre las mujeres menores de 50 años y del 2% en las mayores de 50. Durante este período, la mortalidad ajustada por edad fue de 23 fallecimientos por cada 100 000 mujeres, presentando las mujeres de raza negra mayores tasas para todos los grupos de edad. Se estima que en 2013 el 6,8% de la mortalidad total por cáncer será debida al cáncer de mama (4, 8).

En Europa, la mortalidad por cáncer de mama fue la tercera más frecuente, representando el 16,8% de la mortalidad global por cáncer en 2012 y con una tasa estandarizada por edad de 23,1 muertes por cada 100 000 mujeres. Las mayores tasas se situaron en el norte y el este de Europa, reflejo de la elevada incidencia (norte) y escasa supervivencia (este) (5, 6, 9-11).

España, al igual que Europa, experimentó una disminución del 11% de la mortalidad global por cáncer entre 2000 y 2010. En 2012, las defunciones por tumores de mama representaron el 16,7‰, muy por debajo de la media europea y situándose entre las más bajas. Durante el quinquenio 2002-2006, las mayores tasas de mortalidad (>20 fallecimientos/100 000 mujeres) se registraron en Andalucía, Aragón, Comunidad Valenciana y Asturias, destacando Melilla con 22,74 muertes/100 000 mujeres, mientras que Cantabria, La Rioja y Navarra no superaron en ningún caso los 17 fallecimientos/100 000 (7, 9, 12).

**Figura 2: Evolución de la tasa de mortalidad del cáncer de mama ajustada x 100 000 (población estándar europea) en España (2001-2012)**



En base a los datos publicados por el *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2010*, el cáncer de mama en España ocupó en 2010 la novena posición en el ranking de causas de muerte prematura, representando el 2,3% del total de los años de vida perdidos. En cuanto a los años de vida ajustados por incapacidad, obtuvo una puntuación de 6, en una escala donde 1 es la mejor situación y 15 la peor (14).

1.1.3 Supervivencia

La supervivencia del cáncer de mama ha aumentado lentamente en los países desarrollados, donde alcanza cifras del 85% a 5 años gracias a las mejoras en el cribado, diagnóstico y tratamientos, mientras que en los países en desarrollo se mantiene alrededor del 40%-50% (1).

En función del estadio de la enfermedad, las tasas de supervivencia a 3 años oscilan entre el 98% (en tumores localizados) y el 32%-55% (con metástasis a distancia) (tabla 1) (15), mostrando ciertas diferencias en cuanto a la edad a nivel internacional ya que para la misma corte de edad (<50 años), en EE.UU. la supervivencia a 5 años es del 96%, 85% y 31,4% respectivamente (4, 8), mientras que en Australia alcanza el 98%, 91% y 52% a 3 años.

**Tabla 1: Supervivencia a 3 años del cáncer de mama en mujeres diagnosticadas entre 2000-2007 y ajustada por grupos de edad**

|           | Supervivencia 3 años (%) |          |          | 15-49 años |          |          | 50-69 años |          |          | 70-99 años |          |          |
|-----------|--------------------------|----------|----------|------------|----------|----------|------------|----------|----------|------------|----------|----------|
|           | Localizado               | Regional | Distante | Localizado | Regional | Distante | Localizado | Regional | Distante | Localizado | Regional | Distante |
| Australia | 98,7                     | 91,4     | 52,0     | 98,2       | 92,2     | 71,3     | 98,9       | 92,9     | 60,8     | 98,8       | 87,8     | 34,5     |
| Canadá    | 99,3                     | 91,1     | 38,6     | 98,7       | 91,8     | 55,2     | 99,3       | 92,9     | 39,8     | 100        | 87,0     | 30,8     |
| Dinamarca | 98,9                     | 91,1     | 37,2     | 98,4       | 92,5     | 54,2     | 98,6       | 92,4     | 40,8     | 99,8       | 87,1     | 25,6     |
| Noruega   | 98,7                     | 89,0     | 32,3     | 98,3       | 91,7     | 34,9     | 99,0       | 91,7     | 37,8     | 98,3       | 79,8     | 24,9     |
| Suecia    | 98,3                     | 89,0     | 42,9     | 97,7       | 92,0     | 64,9     | 98,2       | 91,2     | 41,9     | 98,8       | 80,5     | 33,6     |
| UK        | 98,6                     | 87,2     | 54,8     | 96,9       | 89,3     | 65,8     | 98,5       | 88,5     | 62,5     | 99,8       | 82,5     | 41,9     |

Fuente de datos: Walters S. 2013.(15)

A nivel europeo, las tasas de supervivencia más altas se localizan en los países nórdicos (excepto Dinamarca) y Europa central, y las menores en Reino Unido, Irlanda y Europa del este. España presenta una supervivencia ligeramente superior a la media europea, en torno al 80%, mostrando una tendencia ascendente en las últimas décadas (12, 16).

1.1.4 Estadíaaje

Las decisiones terapéuticas se establecen en base a las categorías de estadificación o agrupaciones de pacientes según su pronóstico, que dependerá del tumor primario (tamaño e invasión local) y de su extensión a otros órganos (afectación ganglionar o metastásica), aunque cada vez se le da más importancia a las características del paciente (estado menopáusico, índices de

receptores de estrógenos y progesterona, estado receptor HER2, etc.) (17). La estadificación se realiza generalmente a través de la clasificación TNM, desarrollada por la *International Union Against Cancer (UICC)* y aceptada por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, donde la categoría T hace referencia a la extensión del tumor, N al grado de diseminación a los ganglios linfáticos regionales (sólo se incluyen los ganglios de drenaje del área del tumor primario) y M a la presencia de metástasis a distancia (tabla 2) (18). Una vez determinadas las categorías, se combinan y se asigna el estadio: I (etapa menos avanzada) hasta IV (etapa más avanzada), siendo el cáncer no invasivo la etapa 0 (19).

**Tabla 2: Estadificación del cáncer según el sistema TNM de la AJCC**

|                                                                            |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tumor primario<br/>(T)</b>                                              | <b>Tx:</b> el tumor primario no puede ser evaluado                                 |
|                                                                            | <b>T0:</b> no hay evidencia de tumor primario                                      |
|                                                                            | <b>Tis:</b> carcinoma in situ (no diseminación a tejidos colindantes)              |
|                                                                            | <b>T1-4:</b> tumor invasivo, tamaño y/o alcance del tumor primario                 |
| <b>Ganglios linfáticos regionales<br/>(N)</b>                              | <b>Nx:</b> ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados                  |
|                                                                            | <b>N0:</b> no hay afectación ganglionar linfática regional                         |
|                                                                            | <b>N1-3:</b> invasión de los ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión) |
| <b>Metástasis<br/>(M)</b>                                                  | <b>M0:</b> no hay metástasis distante                                              |
|                                                                            | <b>M1:</b> metástasis distante (especificar localización)                          |
| Fuente de datos: The American Joint Committee on Cancer (AJCC). 2013. (18) |                                                                                    |

- Según su histología y estadio, el cáncer de mama puede dividirse en:
1. Carcinoma in situ o Tis: Intraductal (carcinoma ductal DCIS, neoplasia lobular LCIS) y enfermedad de Paget. Etapa preinvasiva o estadio 0.
  2. Carcinoma invasivo: ductal, inflamatorio, medular, mucinoso, papilar, tubular, lobulillar. Etapa inicial (estadios I, IIA y IIB), avanzada (estadio IIB) y localmente avanzada (IIIA, IIIB, IIIC y IV).

De forma general, los tumores de mama de estadio I son pequeños, localizados y operables. En el estadio II y III se incluyen tumores invasivos operables, localmente avanzados y/o con afectación de los ganglios linfáticos regionales y/o afectación de la piel y pared torácica, y en el estadio IV se encuentran los tumores metastásicos, inoperables en la mayoría de los casos (20). Existe una clasificación TNM de la AJCC para el cáncer de mama que se resume en la tabla 3. Una descripción más detallada puede consultarse en el anexo A.

**Tabla 3: Clasificación TNM, estado anatómico y grupo pronóstico según la AJCC para el cáncer de mama**

| Estadios AJCC |      | TNM                                             |
|---------------|------|-------------------------------------------------|
| Estadio 0     |      | Tis N0 M0                                       |
| Estadio I     | IA   | T1 N0 M0                                        |
|               | IB   | T0 N1mi M0<br>T1 N1mi M0                        |
| Estadio II    | IIA  | T0 N1 M0<br>T1 N1 M0<br>T2 N0 M0                |
|               | IIB  | T2 N1 M0<br>T3 N0 M0                            |
| Estadio III   | IIIA | T0 N2 M0<br>T1 N2 M0<br>T2 N2 M0<br>T3 N1,N2 M0 |
|               | IIIB | T4 N0 M0<br>T4 N1,N2 M0                         |
|               | IIIC | Cualquier T N3 M0                               |
| Estadio IV    |      | Cualquier T, cualquier N, M1                    |

Fuente de datos: The American Joint Committe on Cancer (AJCC). 2013. (20)

1.1.5 Tratamiento

Requiere la actuación de un equipo multidisciplinar e incluye diversas posibilidades terapéuticas, dependiendo su elección principalmente del tipo histológico y estadio de la enfermedad, aunque también hay que tener presente otros factores como la ubicación del tumor, el tamaño de la mama o la actitud de la paciente de su conservación.

El tratamiento puede actuar a nivel local, con cirugía y/o radioterapia, y tiene por objetivo tratar un tumor en un lugar específico sin afectar al resto del organismo, o puede actuar a nivel sistémico, con quimioterapia, tratamiento hormonal, biológico o combinación de todos ellos, para alcanzar las células cancerosas de cualquier parte (17,21).

El tratamiento del tumor no invasivo varía en función de que se trate de una neoplasia lobular (LCIS) o de un carcinoma ductal (DCIS). La ma-

yoría de los LCIS no requieren terapia local adicional tras la biopsia, aunque se recomiendan exámenes y mamografías regulares. En el segundo caso, el tratamiento consiste en cirugía conservadora (tumorectomía, mastectomía segmentaria o cuadrantectomía) seguida de radioterapia en el tejido mamario remanente o mastectomía simple cuando el área con DCIS es demasiado grande o se presentan márgenes positivos tras la cirugía. Puede considerarse la cirugía conservadora sin radioterapia en mujeres con pequeñas áreas de DCIS de bajo grado y márgenes quirúrgicos negativos (17, 19).

El tratamiento convencional del cáncer de mama inicial, invasivo y operable consiste en el tratamiento quirúrgico del tumor primario mediante cirugía conservadora o mastectomía radical modificada (extirpación de la mama y ganglios regionales conservando los músculos pectorales), en ambos casos con disección de los ganglios linfáticos axilares o biopsia del ganglio centinela (17, 22). El tratamiento adyuvante puede incluir radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o anticuerpos monoclonales combinada con quimioterapia (17, 19). El impacto de la radioterapia asociada con cirugía y quimioterapia en los tumores operables ha sido demostrado en numerosos ensayos clínicos, mostrando la combinación de terapias un excelente control local de la enfermedad del 80% o superior (23).

En el caso de tumores inoperables o inflamatorios, el tratamiento estándar es la quimioterapia neoadyuvante ya que permite reducir el estadio del tumor permitiendo su resección. Además, representa una buena alternativa en el tratamiento de tumores operables de gran tamaño ya que los reduce permitiendo la realización posterior de cirugía conservadora (23). Para los casos que responden a la quimioterapia, la terapia local puede ser la mastectomía total con disección de ganglios linfáticos y radioterapia dirigida a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales (17).

El tratamiento del cáncer recidivante o metastásico es la terapia sistémica, que dependiendo de diversos factores puede consistir en terapia hormonal, quimioterapia, terapias dirigidas o combinación de éstas. La cirugía puede estar indicada en pacientes seleccionadas y la radioterapia se utiliza como parte integrante del tratamiento paliativo o tras la cirugía, para decomprimir metástasis intracraneales o de la médula espinal (17, 19, 24).

## 1.2 Radioterapia

Consiste en el uso de radiación ionizante con fines terapéuticos y tiene como objetivo primario erradicar la enfermedad, es decir, destruir el mayor número

posible de células tumorales, reducir el tamaño de los tumores y limitar el daño sobre el tejido sano circundante. Si este objetivo no puede alcanzarse, el segundo es la paliación, en la que la radioterapia se administra en varias sesiones fraccionadas (entre 5 y 10, aproximadamente) para mejorar la calidad de vida del paciente y reducir la sintomatología en la enfermedad avanzada o metastásica. La dosis de radiación que se administra depende principalmente de tres factores: dosis total (Gy), número de fracciones y tiempo, aunque también hay que tener en cuenta el tipo de tumor y la presencia de tejidos o estructuras sensibles que puedan verse afectadas (17).

Casi todos los programas de radioterapia curativa se aplican con una frecuencia diaria, cinco días a la semana, en fracciones de 1,5 a 2,0Gy. Puede utilizarse como modalidad única o adyuvante a otros tratamientos, para el tratamiento de neoplasias localizadas y control de recurrencias ya que permite centrarse en células específicas aunque los objetivos del tratamiento varían en función de su gravedad, tipo y extensión (1, 25).

En función de la fuente de radiación, se consideran tres categorías (17):

- **Radioterapia externa:** La radiación se genera a distancia, en un dispositivo externo al organismo (acelerador lineal o “linac”) y actúa en el interior del mismo. Como fuentes de energía puede utilizar fotones (rayos X o gamma) o haces de partículas (electrones, neutrones, iones pesados o piones). Se administra generalmente 5 días a la semana durante varias semanas. Existen diversas modalidades: radioterapia tridimensional conformada (3D-RDT), radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con sus diferentes modalidades (IMRT volumétrica, tomoterapia, radioterapia guiada por la imagen, etc), radiocirugía craneal, radioterapia estereotáxica craneal, radioterapia con partículas pesadas, radioterapia intraoperatoria, etc.
- **Radioterapia interna o braquiterapia:** se divide en intersticial e intracavitaria o intraluminal. Utiliza radiación sellada que se implanta en el propio tumor o en el tejido circundante. Los implantes pueden ser permanentes o temporales (de varios minutos a días), utilizándose diferentes vectores (agujas, catéteres o cápsulas) y radioisótopos (Iridio<sup>192</sup>, Iodo<sup>125</sup>, Cobalto<sup>60</sup>, Cesio<sup>137</sup>, etc.). En la radioterapia intersticial el implante se inserta en el tejido donde se localiza el tumor o próximo a éste, se utiliza para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, próstata, mama y regiones perianal

y pélvica, y se investiga su uso en tumores de mama, bronquio, vías biliares, recto y vagina.

- **Radioterapia sistémica:** Utiliza material radiactivo no sellado (Iodo<sup>131</sup> o Estroncio<sup>89</sup>) y se administra por vía oral o intravenosa. En ocasiones se utiliza para el tratamiento del cáncer de tiroides o en el tratamiento del dolor cuando el tumor se ha diseminado a huesos.

### 1.3 Radioterapia en cáncer de mama

El tratamiento estándar consiste en la radioterapia externa a toda la mama (WBI) en los casos de cirugía conservadora, de la pared torácica (radioterapia post-mastectomía) y la axila en función del estadiaje axilar (biopsia del ganglio centinela y/o linfadenectomía axilar) y otros factores pronósticos.

La dosis total recomendada es de 45-50Gy administrados en 25 fracciones diarias (1,8-2,0Gy) durante 4,5-5 semanas, seguida en los casos de cirugía conservadora de un refuerzo, sobreimpresión o “*boost*” de 10-16Gy en el lecho del tumor, que se puede administrar con diferentes técnicas (radioterapia externa, braquiterapia, etc) para reducir el riesgo de recidiva (17, 26). Cada sesión de radiación dura unos pocos minutos, sin embargo la estancia hospitalaria puede prolongarse durante una hora o más cada día (disponibilidad del equipo, tiempo de preparación, colocación en la posición correcta, etc.).

Esta duración del tratamiento afecta negativamente a la calidad de vida de las pacientes, especialmente aquellas de edad avanzada o trabajadoras y contribuye con frecuencia, a que las que presentan dificultades de desplazarse a los centros para recibir el tratamiento convencional de radiación se decanten en mayor medida por la mastectomía (27).

En las últimas décadas, y en pacientes con tumores de estadio inicial y cirugía conservadora, se ha mostrado un interés creciente en acortar las 6 semanas de duración del tratamiento convencional de radiación (WBI), presentándose como alternativas dos modalidades de tratamiento: la irradiación acelerada y la irradiación parcial acelerada.

La irradiación acelerada (AWBI), también llamada hipofraccionada, permite administrar dosis diarias más elevadas sobre toda la mama reduciendo la duración del tratamiento y aumentando la comodidad de la paciente.

En la irradiación parcial acelerada (APBI) únicamente se irradia un volumen limitado de la mama, principalmente el tejido próximo a la cavi-

dad quirúrgica, ya que la mayoría de las recurrencias se producen próximas a la localización del tumor primario (1-2 cm del lecho quirúrgico). La radiación se dirige de forma más directa, por lo que permite utilizar dosis superiores al tratamiento convencional en menor número de fracciones y reduciendo la duración del tratamiento. La APBI se puede realizar con haz externo o con braquiterapia, mediante el empleo de diversas técnicas como la braquiterapia intersticial multicatéter, braquiterapia intracavitaria, técnicas intraoperatorias (utilizando electrones o rayos X de 50kV) (ver apartado 1.4), radioterapia externa (radioterapia tridimensional conformada 3D-CRT, intensidad modulada IMRT, tomoterapia o protones) o implantes permanentes (27).

Como ventajas potenciales de la APBI se citan (27-29):

- Al reducir el tiempo de espera de la radioterapia se podría minimizar la recolonización del tumor y los costes del tratamiento.
- Reducir el número de visitas resulta más conveniente para las pacientes, mejora su satisfacción y su calidad de vida ya que minimiza el esfuerzo físico y psicológico asociado a la terapia y mejora la adhesión al tratamiento.
- Reduciendo el volumen de la mama tratada se atenúa la toxicidad de estructuras normales adyacentes (corazón, pulmones, nervios y tejidos blandos).

Entre los inconvenientes se incluyen:

- Una mala definición del volumen blanco y/o la dosis junto a la reducción del volumen de tratamiento podría incrementar el riesgo de recurrencia local.
- La elevada dosis de radiación por fracción podría incrementar la toxicidad a largo plazo y en función de la técnica utilizada podrían presentarse problemas con la homogeneidad de la dosis, lo que incrementaría la toxicidad o aparición de infecciones, por ejemplo, tras la inserción del catéter en la braquiterapia intracavitaria.

Entre las técnicas de radioterapia desarrolladas para APBI se encuentran (27-33):

- La **braquiterapia intersticial** de baja (LDR) o alta (HDR) dosis que reduce la duración del tratamiento de 5 semanas a unos 5-8

días. Consiste en insertar, bajo visualización directa durante la cirugía, entre 10-20 catéteres directamente en la cavidad quirúrgica y tejido adyacente. Las fuentes radioactivas se insertan temporalmente en los catéteres para irradiar el lecho del tumor y un margen de 1-2 cm. La fuente más habitual es el Iridio-192, aunque no existe consenso respecto a la dosis total, dosis por fracción o los criterios de selección de los pacientes. Debido a la naturaleza invasiva de este procedimiento, aunque de forma infrecuente se pueden producir infecciones, necrosis grasa o marcadas cicatrices, y no puede ser utilizado en tumores localizados en cavidades próximas a la axila o en áreas con limitado tejido mamario.

- **La braquiterapia intracavitaria:** representada por los dispositivos MammoSite® (aprobado por la FDA en 2002), Axxent® (aprobado por la FDA en 2006), Contura® (aprobado por la FDA en 2007) o SAVI®, simplifica el procedimiento anterior. El dispositivo más utilizado, MammoSite®, consiste en un balón inflable conectado a un doble catéter que se inserta en la cavidad quirúrgica durante la cirugía primaria (técnica abierta) o posteriormente utilizando una guía de ultrasonidos (técnica cerrada). El balón se infla y se introduce en el centro una fuente radioactiva de alta dosis (Iridio192) que libera la radiación al tejido circundante de la cavidad quirúrgica. La dosis total administrada es de 34Gy en 10 fracciones (3,4Gy por fracción), dos veces al día durante 5 días, prescrito a 1 cm desde la superficie del balón. Pueden producirse problemas con la homogeneidad de la dosis cuando la cavidad quirúrgica es extensa o presenta forma irregular, obtener peores resultados cosméticos en el tratamiento de cavidades superficiales, infecciones o seroma particularmente durante la inserción en la técnica abierta. Existe cierta incertidumbre sobre el momento óptimo de inserción ya que la información patológica no está disponible en el momento de la inserción intraoperatoria y la inserción post-operatoria es más invasiva, requiere una segunda incisión y la cavidad quirúrgica se modifica con el tiempo.
- **Radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT):** es una técnica de radiación de haz externo desarrollada con el objetivo de proporcionar un método de radiación parcial adyuvante que evite la necesidad de un segundo procedimiento quirúrgico invasivo o anestesia (por lo que reduce el riesgo de infección y formación de seroma) y que mejore la homogeneidad de la dosis con respecto a la braquiterapia intracavitaria. Es una técnica no invasiva que utiliza equipos

habitualmente disponibles en los servicios de radioterapia (aceleradores lineales de nueva generación). Se generan imágenes tridimensionales detalladas del tumor por lo que la radiación se aplica con mayor precisión permitiendo el uso de dosis más elevadas. El volumen blanco incluye la cavidad quirúrgica y un margen de 1,5 cm pero limitado a 5 mm de la superficie de la piel y de la interfaz pulmón-pared torácica. La dosis total habitual utilizada es de 36-38,5Gy en 10 fracciones dos veces al día durante un período de 5 días. El tratamiento se puede retrasar hasta obtener los resultados de anatomía patológica y el estado de los márgenes de resección.

- **Radioterapia de intensidad modulada (IMRT):** es una forma de radiación tridimensional (3D-CRT) que modifica la intensidad de cada haz de radiación. Con la IMRT, las técnicas rotacionales o la tomoterapia se obtiene mejor distribución de la dosis con la posible reducción de la toxicidad aguda y de la radiación administrada a la mama, corazón y pulmones.

En la tabla 4 se pueden consultar las principales características y limitaciones de las técnicas de braquiterapia y radioterapia externa desarrolladas para APBI.

**Tabla 4: Características de las técnicas de radiación desarrolladas para APBI**

|                                                                                                                          | <b>MBI</b>                                     | <b>MammoSite®</b>                                            | <b>Axxent®</b>                 | <b>Contura®</b>                | <b>SAVI®</b>                       | <b>Electrones</b>                                   | <b>Fotones</b>                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Punto prescripción</b>                                                                                                | 1,5-2 cm                                       | 1 cm                                                         | 1 cm                           | 1 cm                           | 1 cm                               | 1,5-2 cm                                            | 1,5-2 cm                        |
| <b>Cobertura volumen blanco</b>                                                                                          | Variable                                       | Bueno<br>Dosis prescrita 1cm de la superficie aplicador      | Bueno                          | Bueno                          | Bueno                              | Buena                                               | Mejor                           |
| <b>Homogeneidad dosis</b>                                                                                                | Aceptable                                      | Aceptable                                                    | Aceptable                      | Aceptable                      | Aceptable                          | Aceptable                                           | Mejor                           |
| <b>Protección OAR</b>                                                                                                    | Buena                                          | Buena                                                        | Mejor                          | Mejor                          | Mejor                              | Variable                                            | Buena                           |
| <b>Dosis piel</b>                                                                                                        | Mínimo                                         | Variable                                                     | Variable                       | Variable                       | Variable                           | Máxima                                              | Minima                          |
| <b>Experiencia requerida</b>                                                                                             | Alta                                           | Media                                                        | Media                          | Media                          | Media                              | Mínima                                              | Alta                            |
| <b>Apto para varios tamaños, ubicación y forma</b>                                                                       | No apto si tejido inadecuado o próximo a axila | No apto para cavidades grandes/irregulares o en la periferia | No apto para cavidades grandes | No apto para cavidades grandes | No apto para cavidades grandes     | No apta cavidades profundas en mamas de gran tamaño | Tumor superficial               |
| <b>Uso generalizado potencial</b>                                                                                        | Aceptable                                      | Muy bueno                                                    | Muy bueno                      | Muy bueno                      | Muy bueno                          | Muy bueno                                           | Limitado                        |
| <b>Principal inconveniente</b>                                                                                           | Alta experiencia y control calidad             | Necesario estricto control calidad, cavidad, forma y tamaño  | Cavidad, forma y tamaño        | Cavidad, forma y tamaño        | Planificación tratamiento complejo | Elevada dosis piel                                  | Costosa y neutrones secundarios |
| MBI: Braquiterapia intersticial multicáteter, OAR: órganos en riesgo<br>Fuente: Christopher F Njeh, et al. 2010 (28, 31) |                                                |                                                              |                                |                                |                                    |                                                     |                                 |

Otras técnicas, como los implantes radioactivos permanentes o la ablación con radiofrecuencia se encuentran en fase de desarrollo:

- Los implantes permanentes son un procedimiento invasivo en el que se inserta una semilla radioactiva de yodo o paladio con una guía de ultrasonidos. El implante ofrece una dosis de hasta 90Gy que cubre la cavidad quirúrgica con un margen de 15 mm.
- La ablación con radiofrecuencia se realiza durante la cirugía. Una sonda se sitúa en el lecho del tumor y se calienta durante varios minutos obteniendo un área de ablación de 1 cm (30).

## 1.4 Radioterapia intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una técnica que permite la administración durante la intervención quirúrgica de una única dosis de radiación ionizante directamente sobre el tumor en la cavidad quirúrgica con el objetivo de mejorar el control local de la enfermedad y disminuir la toxicidad por menor irradiación de tejidos sanos (34). Su uso se ha descrito como refuerzo o *boost* del tratamiento convencional de radiación externa, logrando un aumento de la dosis de radiación en el volumen tumoral, o como única modalidad de radioterapia en estadios limitados del cáncer de mama.

Generalmente se aplica combinada a la resección quirúrgica, quimioterapia (opcional) y radiación externa que permite aumentar los márgenes de seguridad y limitar el riesgo de recidivas marginales, ya que los márgenes aplicados con radioterapia intraoperatoria son menores. Durante los últimos 30 años se ha utilizado en Asia, Europa y América como terapia complementaria al tratamiento del cáncer, obteniendo resultados prometedores (35). En la década de los 60 se producen las primeras experiencias modernas en la Universidad de Kyoto, a la que le siguieron las experiencias de EE.UU. en los años 70-80 en la Universidad de Howard y más recientemente, en diversas instituciones europeas de Francia (1983), España y Austria (1984), Italia (1985), Alemania (1986), Bélgica (1987), Holanda (1988), Noruega y Suiza (1990) entre otras (36).

Como ya se ha comentado anteriormente, existe un interés creciente por técnicas de radioterapia como APBI, diseñadas para tratar solo la parte de la mama con mayor riesgo de recurrencia local, analizando fundamentalmente los 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 superior, se producen en tejidos adyacentes al tumor primario tras cirugía

conservadora y radiación convencional (EBRT) (32, 35, 37, 38). 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 (35, 38). Se considera que una dosis de RIO presenta una efectividad biológica equivalente a la administración convencional de una dosis de radioterapia externa fraccionada de 2 a 3 veces superior, es decir, la administración de una dosis de 20Gy de RIO equivale a la administración de 40-60Gy de manera convencional (35). 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 (36). Veronesi y Orecchia investigan su uso como sustituto del tratamiento convencional de radiación mediante la introducción de dosis de RIOe de 21Gy cuando el tumor presenta un tamaño inferior a 2,5 cm.

Existen dos posibilidades para su aplicación dependiendo del equipo de radiación utilizado, que influyen a su vez en el manejo del paciente durante la intervención quirúrgica (39):

1. Irradiación con transporte del paciente (aceleradores fijos no exclusivos /dedicados)
  - » En un búnquer o sala blindada de radioterapia (unidad de radioterapia): tras la cirugía y exposición del área de radiación, el paciente anestesiado es trasladado a la unidad de radioterapia. Es necesario utilizar un movilizador que permita transferir el paciente de la mesa del quirófano a la camilla del acelerador. Para la preparación del entorno se necesitan 1-2 horas (preparación del búnquer, colocación del paciente, ejecución de la RIO, retirada del aplicador y traslado del paciente fuera del búnquer, reordenación de la sala, etc.), tiempo durante el cual se suspende la terapia ambulatoria. Finalizada la RIO el paciente es nuevamente trasladado al quirófano para finalizar la intervención.
  - » En un búnquer dedicado/exclusivo: la sala de operaciones se prepara dentro del búnquer (iluminación, equipo de soporte vital, de anestesia, etc.) y el paciente se traslada unos pocos metros hasta el acelerador, que se utiliza exclusivamente para la RIO.

El uso de estos aceleradores para la RIO no requiere modificaciones estructurales o funcionales (cambios en el sistema de producción de elec-

trones, intervalo de energía o dosis), pero necesita accesorios especiales que permiten su acoplamiento a la parte distal del aplicador principal.

2. Irradiación sin transporte del paciente (aceleradores portátiles dedicados): el tratamiento se realiza en un quirófano normal (sin blindaje adicional) utilizando un acelerador portátil que se traslada hasta la mesa de operaciones para la ejecución de la RIO. Gracias a su movilidad se pueden utilizar en quirófanos adyacentes y están dotados de movimientos articulados que facilita la alineación, el acoplamiento del aplicador y proporciona todas las posiciones y ángulos de bisel necesarios para la administración del tratamiento.

Entre las técnicas recientes de radioterapia intraoperatoria con haz externo con las que se puede realizar una radiación parcial acelerada de la mama se encuentran:

- **RIO:** dispositivo miniatura portátil Intrabeam® (aprobado por la FDA en 1999) que utiliza como fuente de energía rayos X de 50kV (sistema ortovoltaje). El procedimiento, en ocasiones llamado TARGIT, consiste en realizar una lumpectomía, tras la cual y en base al tamaño de la cavidad quirúrgica se introduce un aplicador esférico (de entre 1,5 y 5 cm de diámetro). El tejido mamario remanente se sutura a su alrededor para permitir una administración uniforme y exacta de la dosis sobre toda la cavidad. A continuación se libera una única dosis de radiación, generalmente de 20Gy en un radio de 1mm de la superficie lo que se corresponde con 5-7Gy a 1cm de profundidad. La dosimetría varía en función del tamaño de aplicador, siendo el de 3,5 cm el más utilizado. Finalmente se retira el aplicador y se cierra la incisión. La duración del tratamiento puede oscilar entre 20 y 45 minutos.
- **RIOe:** dispositivo portátil Liac®, Mobetron®, Novac-7® o Elekta SL que utilizan como fuente de energía haces de electrones de 3-10MeV. El procedimiento, en ocasiones llamado ELIOT, consiste en someter a la paciente a una cuadrantectomía tras la cual se separa el tejido mamario del músculo pectoral y se introduce bajo la glándula un disco protector de plomo o aluminio que protege la pared torácica, corazón y pulmones durante la radiación. Se reconstruye temporalmente la mama mediante suturas, teniendo especial precaución de exponer correctamente el volumen blanco que incluye la cavidad quirúrgica y un margen de seguridad de 1,5-3 cm. La cavidad se mantiene abierta con la ayuda de unos separadores

metálicos para introducir el aplicador. Entre el aplicador y el tejido circundante se sitúa una gasa húmeda para absorber la energía dispersa por el borde del aplicador. Se administra una dosis de 21Gy (en el 90% de la isodosis) que se corresponde con una dosis de casi 60Gy usando el fraccionamiento convencional. El procedimiento completo se realiza en unos 15-20 minutos. A continuación se retira todo el material y se procede a la reconstrucción cosmética (40). En este caso, el músculo pectoral excluido de la radiación se podría utilizar para la reconstrucción mamaria tras mastectomía en caso de fracaso local (41).

**Tabla 5: Características de las técnicas de radioterapia intraoperatoria desarrolladas para APB**

|                                                                                                                                                                              | <b>IORT/RIO</b><br><b>(Rayos X)</b>                                       | <b>IOERT/RIOe</b><br><b>(electrones)</b>                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Punto de prescripción                                                                                                                                                        | 2 mm                                                                      | 10-30 mm                                                                           |
| Cobertura volumen blanco                                                                                                                                                     | Buena<br>Dosis prescrita a 1mm del aplicador; 5-7Gy 10 mm desde aplicador | Excelente<br>Dosis prescrita en el 90%; 80% de la dosis a 13mm (3MeV)- 24mm (9MeV) |
| Homogeneidad dosis                                                                                                                                                           | Aceptable                                                                 | Mejor                                                                              |
| Protección OAR                                                                                                                                                               | Muy buena                                                                 | Buena (varia con la localización)                                                  |
| Dosis piel                                                                                                                                                                   | Mínima (puede blindarse)                                                  | Mínima                                                                             |
| Experiencia requerida                                                                                                                                                        | Alta                                                                      | Muy alto                                                                           |
| Apto varios tamaños, ubicación y forma                                                                                                                                       | No apta para grandes cavidades irregulares o en la periferia de la mama   | No apto para tumores cerca del plexo braquial, axila o piel                        |
| Uso generalizado potencial                                                                                                                                                   | Bueno                                                                     | Limitado                                                                           |
| Principal inconveniente                                                                                                                                                      | Poca profundidad de radiación, histología no disponible                   | Basado en cuadrantectomía, histología no disponible                                |
| <small>           MBI: Braquiterapia intersticial multicáteter, OAR: órganos en riesgo<br/>           Fuente: Christopher F Njeh, et all. 2010 (28, 31, 42)         </small> |                                                                           |                                                                                    |

Entre las ventajas que la radioterapia intraoperatoria con haz externo ofrece sobre la radioterapia convencional destacan (31, 43, 44):

- 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.

- Al administrarse de forma única, maximiza el efecto biológico de la dosis, con una bioequivalencia entre 2 y 3 veces mayor que la dosis administrada con fraccionamiento convencional.
- Presenta mayor homogeneidad en la distribución de la dosis.
- Permite la posibilidad de excluir del campo de irradiación los tejidos sin afectación tumoral y estructuras sensibles, ya sea por desplazamiento o por protección reduciendo la dosis que reciben estas estructuras, su difusión al pulmón y corazón y evitando el riesgo de secuelas a largo plazo.
- Elimina la demora entre la cirugía y la radioterapia. Ofrece la radiación antes de que las células tumorales comiencen a diseminarse. Los tejidos durante la intervención quirúrgica presentan una gran vascularización, con metabolismo aeróbico, lo que les hace más sensibles a la acción de la radiación (efecto del oxígeno).
- Elimina el riesgo de las pérdidas geográficas en las cuales la prescripción de la dosis se administra de forma inadecuada o incompleta ya que administra la dosis directamente sobre los márgenes quirúrgicos ofreciendo una visualización precisa del lecho tumoral. Se estima que estas pérdidas se producen en el 70% de las pacientes sometidas al tratamiento convencional y pueden ser debidas a movimientos del paciente, a la inconsistencia en su planificación o a la dificultad de identificar el lecho tumoral semanas o meses tras la intervención.
- Elimina el riesgo de las pacientes que no completan el tratamiento convencional de radiación debido a los inconvenientes que representan las visitas diarias y permite irradiar al paciente sin retrasar el tratamiento quimioterápico u hormonal.
- Permite realizar cirugía oncológica de inmediato (44).
- Ofrece una alternativa a las pacientes en las que no está indicada la radioterapia externa (36, 40, 44-46).
- Resulta más económica ya que administra una sola dosis en lugar de 25 fracciones, requiere menos tiempo médico y de tratamiento por paciente por lo que potencialmente puede reducir los tiempos de espera (43).

- Las limitaciones de los dispositivos fijos que implicaban el transporte de la paciente durante la cirugía desde el quirófano a la sala de radiación o la necesidad de construir salas especiales se han superado gracias a los avances en la miniaturización y el desarrollo de aceleradores lineales portátiles que permiten su administración en el propio quirófano (31, 47).

Entre los inconvenientes se incluyen (27-30, 32, 34, 36, 48):

- El estado patológico final de los márgenes de resección y de los ganglios linfáticos no están disponibles en el momento de administrar el tratamiento.
- No permite una imagen de verificación de la cobertura del volumen blanco o la dosis en los órganos de riesgo.
- Incapacidad de acceso de los aplicadores a determinadas localizaciones debido al diámetro de las esferas. RIOe no es adecuada para tumores situados cerca del plexo braquial o la piel, e RIO en grandes o irregulares cavidades.
- Elevado riesgo de aparición de toxicidad tardía, como la fibrosis.
- Requiere un equipo multidisciplinar especializado, un alto nivel de conocimientos técnicos, un sistema organizativo complejo, una amplia inversión en infraestructuras y el desarrollo de un protocolo detallado.

Hasta el momento ninguna investigación ha ofrecido resultados concluyentes acerca del impacto de la radioterapia intraoperatoria en la mortalidad, morbilidad y en la calidad de vida de los enfermos, por lo que se hace necesaria una aproximación rigurosa para conocer su efectividad, seguridad e influencia sobre la calidad de vida, centrándonos exclusivamente en este trabajo en la radioterapia externa intraoperatoria (RIO, RIOe), por lo que no se analizarán otras modalidades existentes como la braquiterapia o la radioterapia sistémica.

## 2 Objetivos

- Evaluar la efectividad de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama en términos de recurrencia, supervivencia, resultados cosméticos, satisfacción de las pacientes e impacto en su calidad de vida.
- Comparar la seguridad en términos de toxicidad de la radioterapia intraoperatoria frente al tratamiento radioterápico estándar.
- Establecer en qué subgrupos de pacientes con cáncer de mama se puede obtener un mayor beneficio del tratamiento con RIO.

## 3 Métodos

### 3.1 Búsqueda bibliográfica

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática se ha realizado una búsqueda desde enero de 2000 hasta enero de 2013 en las siguientes bases de datos bibliográficas:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: *CRD* (*Centre for Reviews and Dissemination*) que incluye, *HTA* (*Health Technology Assessment*), *DARE* (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*) y *NHS EED* (*Economic Evaluation Database del National Health Service*) y la Biblioteca Cochrane Plus.
- Bases de datos generales: Medline, Embase, ISI Web of Knowledge (*Institute for Scientific Information*) e IME (Índice Médico Español).
- Bases de datos de proyectos de investigación en curso: *Clinical Trials Registry* (*US. National Institutes of Health*), *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, *Current Controlled Trials (CCT)*.

Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas, utilizando combinaciones específicas para cada base de datos de descriptores (MeSH) y de términos libres para suplir las posibles deficiencias en la indexación de los artículos. Los términos principalmente utilizados fueron “*intraoperative*”, “*radiotherapy*”, “*IORT*” o “*breast neoplasm*”, entre otros. La estrategia de búsqueda utilizada en cada base de datos puede ser consultada en el anexo C.

Se utilizó un gestor de referencias bibliográficas (EndNote, versión X4) en el que se volcó el resultado de las búsquedas con el objetivo de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda se procedió a la selección de los estudios incluidos y posteriormente a la revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda general en internet, en páginas de calidad (organizaciones, sociedades científicas...), así como en las diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias pertenecientes a la red INAHTA, con el fin de completar el proceso de búsqueda y aportar otra información de interés.

### 3.2 Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios de selección previamente establecidos por dos investigadores de manera independiente. Se realizó una lectura de los resúmenes y se seleccionaron los artículos en función de los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación (tabla 6). La inclusión definitiva de los artículos fue consensuada por ambos investigadores. En el caso de artículos correspondientes a una misma serie de casos a la que se fuesen añadiendo pacientes, se consideró aquella publicación más reciente o completa, excluyéndose las anteriores.

**Tabla 6: Criterios de inclusión y exclusión de los estudios**

| Aspecto                             | Criterios de inclusión/exclusión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diseño del estudio                  | <b>Criterios de inclusión:</b> revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes en los que se compare la RIO con el tratamiento estándar (cirugía conservadora seguida de radioterapia sobre toda la mama tratada durante 5-6 semanas de WBRT y un refuerzo adicional sobre el lecho del tumor durante 1-2 semanas) o en los que se compare diferentes aplicaciones de RIO (refuerzo vs terapia individual), estudios de casos y controles y series de casos.<br><b>Criterios de exclusión:</b> estudios de un sólo caso, revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios, estudios con un sólo caso y comunicaciones a congresos. |
| Tamaño de muestra                   | Mínimo 30 pacientes tratados con RIO independientemente de su diseño.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Características de los pacientes    | <b>Criterios de inclusión:</b> pacientes adultos con cáncer de mama en cualquier estadio, sometidos a radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico como refuerzo o sustituto de la radioterapia post-operatoria tras la cirugía.<br><b>Criterios de exclusión:</b> pacientes sometidos a RIO para tumores diferentes al de mama.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tipo de intervención                | <b>Criterios de inclusión:</b> radioterapia intraoperatoria con haz de electrones (Intraoperative Electron Radiation Therapy, IOERT) o rayos X (Intraoperative Radiation Therapy, IORT, RIO).<br><b>Criterios de exclusión:</b> radiación de fuentes internas o braquiterapia (HDR-IORT).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Medida de resultados                | <b>Criterios de inclusión:</b> mortalidad, morbilidad o la calidad de vida de los pacientes sometidos a RIO, medidas como supervivencia, control recurrencias local o a distancia, toxicidad a corto, medio y largo plazo, complicaciones o mediante el uso de escalas específicas.<br><b>Criterios de exclusión:</b> estudios que valoren aspectos no relacionados con la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida, estudios en cuya finalidad sea el cálculo de la dosis efectiva de RIO o resultados técnicos (ausencia de resultados clínicos o relacionados con los pacientes).                                                                                              |
| Tiempo de seguimiento               | Período de seguimiento medio o mediano de 3 meses desde que se administró el tratamiento (RIO).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Momento de aplicación de la terapia | Estudios en los que la administración de la RIO en la mayoría de los pacientes sea posterior al año 2000.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Idioma                              | Castellano, inglés, francés, italiano y portugués.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Unidad de estudio                   | Estudios realizados exclusivamente en humanos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Fuente: elaboración propia          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

### 3.3 Extracción de datos

Los datos relevantes de los estudios incluidos fueron extraídos de manera uniforme e incluidos rigurosamente en tablas de evidencia diseñadas específicamente que recogen información sobre las características generales de los estudios, de los pacientes y de la radioterapia (anexos H, I).

### 3.4 Evaluación de la calidad

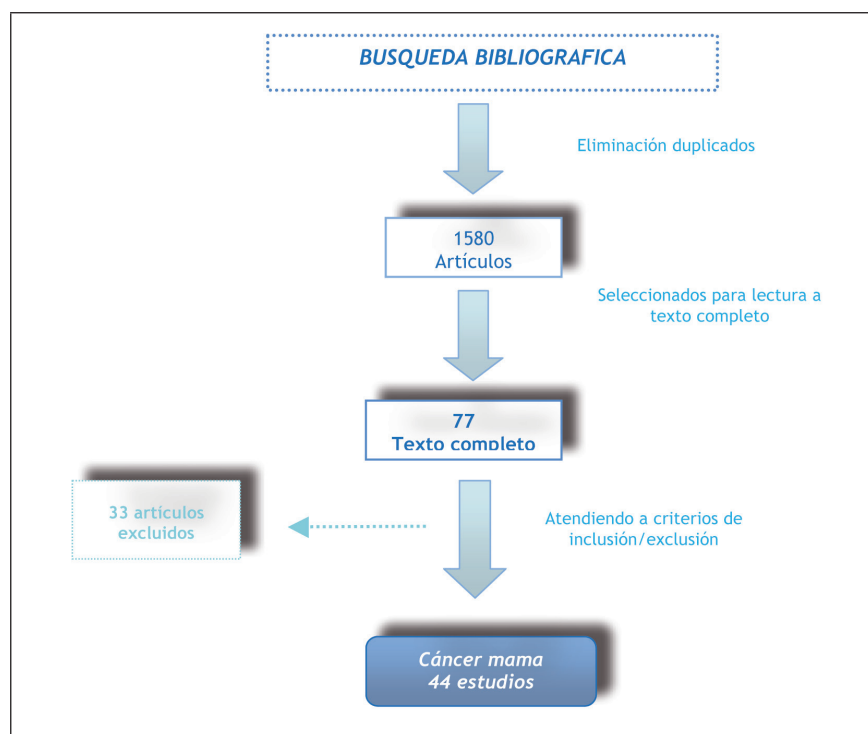
Para valorar la calidad de la evidencia científica de los estudios incluidos se utilizó la escala de gradación del *National Health and Medical Research Council* de Australia (NHMRC) (anexo D).

## 4 Resultados

### 4.1 Búsqueda bibliográfica

Tras la búsqueda bibliográfica fueron localizadas 2974 referencias bibliográficas que, una vez eliminados los duplicados, se redujeron a 1580. Tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 77 estudios para su lectura a texto completo, de los que únicamente 44 cumplieron los criterios de inclusión/exclusión descritos previamente (figura 3).

**Figura 3: Resultados de la búsqueda bibliográfica en cáncer de mama**



Se realizó una lectura crítica de los estudios seleccionados así como la revisión de la bibliografía citada en los mismos, recogiendo en tablas de evidencia los resultados más relevantes (anexos H,I). Los artículos excluidos y los motivos de su exclusión pueden consultarse en el anexo J.

Los diseños de los estudios recuperados fueron: revisión sistemática (1), metanálisis (1), ensayo clínico (1), series comparadas (9) y series de casos (32).

Con el objetivo de aportar mayor robustez estadística, ambos investigadores decidieron de manera consensuada excluir las series de casos de tamaño muestral inferior a 150 pacientes debido al elevado número de resultados recuperados y a la baja calidad de la evidencia que aportan dichos estudios (anexo F). De esta manera, se incluyeron definitivamente once series de casos.

## 4.2 Resultados de revisiones sistemáticas y metanálisis

Se recuperó una revisión sistemática realizada por el *National Breast Cancer Centre* (NBCC) en 2006 que consistió en la actualización de una revisión anterior (45). Se evaluó la eficacia y seguridad de la RIO como único método de radioterapia adyuvante o como refuerzo al tratamiento estándar únicamente en el cáncer de mama de estadio inicial. Se incluyeron 2 estudios comparativos que valoraban la RIO como *boost* o refuerzo (nivel evidencia III-3 y III-2 escala NHMRC), 2 series de casos que analizaron la RIO como único método de radioterapia (nivel evidencia IV) y otras 3 series de casos que valoraron la RIO como refuerzo (nivel evidencia IV). Todos estos estudios fueron recuperados en nuestra búsqueda y valorados individualmente en este documento, ya que sus autores consideran que debido a las diferencias existentes en cuanto al nivel de evidencia, tipo de intervención y método de tratamiento, la comparación de los resultados sería de escaso rigor metodológico (49). Los estudios incluidos en dicha revisión pueden consultarse en el anexo E.

Debido a las importantes limitaciones que presentaba el metanálisis recuperado como deficiencias en los criterios de selección de pacientes de los estudios incluidos, técnicas de APBI utilizadas, estando dos de ellas actualmente obsoletas, definición del volumen blanco o período de seguimiento variable entre 4 y 8 años, ambos investigadores decidieron de forma consensuada su exclusión (50).

## 4.3 Características de los estudios

Globalmente, un ECA y doce estudios analizaron la utilización de la RIO como única modalidad de radioterapia tras la cirugía y 8 estudios como refuerzo del tratamiento convencional de radiación externa de toda la mama (WBRT o EBRT), utilizando todos los estudios dispositivos portátiles de radiación (Intrabeam®, Mobetron®, Novac7®, etc.). En algunos artículos se observó duplicidad de datos aunque cada población se consideró una sola vez utilizando el estudio que aportaba información más actual y completa, como en el caso de Vaidya, cuyos estudios se consideraron como uno solo (51, 52).

### 4.3.1 RIO como refuerzo del tratamiento convencional de radiación

Fue evaluada por 3 series de casos comparadas (53-55) y 5 series de casos (52, 56-59). La mayoría de los estudios analizaron la eficacia y seguridad de la técnica en términos de recurrencia, supervivencia, toxicidad o resultados cosméticos.

En cuanto al tamaño muestral, destaca el estudio de Fastner (59) con más de 1000 pacientes, oscilando el resto entre 114 y 319 pacientes elegibles, siendo el total de pacientes incluidas de 2310 (tabla 7).

El período de seguimiento mediano varió mayoritariamente entre 2 y 5 años, excepto en los estudios de Kraus-Tiefenbacher e Ivaldi que fue inferior a 1 año (54, 55, 58). Mencionar que Kraus-Tiefenbacher analiza específicamente la aparición de seroma durante los primeros días tras la intervención (54) y la toxicidad aguda (55), por lo que sus periodos de seguimiento son menores.

Uno de los criterios de inclusión fue que la mayoría de las pacientes fuesen tratadas a partir del año 2000 con el fin de evitar tecnologías obsoletas que podrían infraestimar los resultados y evaluar dispositivos más recientes. En este sentido tres estudios iniciaron el tratamiento de sus pacientes en 2002 (55-57) y el resto entre 2004 (58) y 2006 (53). Los estudios de Vaidya y Fastner incluyeron pacientes tratadas a partir de 1998. En el primer caso 24 de 299 pacientes fueron tratadas entre 1998-2000 y en el segundo caso se analiza una muestra de más de 1000 pacientes (51, 52, 59).

Se observaron ciertas diferencias en cuanto a la dosis de radiación administrada y el dispositivo utilizado. Cinco estudios usan el mismo dispositivo de emisión de rayos X de baja energía (50kV) (52, 54-57), dos diferentes dispositivos de emisión de electrones (53, 58) y uno, utiliza la

emisión de electrones pero no especifica el dispositivo (59). Globalmente, la dosis total administrada fue similar en todos los estudios apreciándose que la emisión de rayos X emplea mayor refuerzo intraoperatorio y menor radiación posterior sobre toda la mama (20Gy RIO+45-50Gy WBRT vs 10-12Gy RIOe+50-54Gy WBRT).

**Tabla 7: Características de los estudios que evalúan RIO como refuerzo a WBRT**

| Estudio Reclutam.                                                                                                                                                                                                                                            | Pacientes elegibles (incluidos) | Edad media (años)  | Estadio Tumor, Grado Diámetro (cm), Ganglios | Seguimiento (mediana) | Dosis de radiación                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Piroth 2012 (53) 2006-2008                                                                                                                                                                                                                                   | N=114 (53)                      | RIO=58 WBRT=57     | T1-2, Grado 1-3<br>ND<br>N0/+                | 27 meses              | Intervención (20 pac)<br>RIOe 10Gy + WBRT 50,4Gy<br><br>Control (33 pac):<br>WBRT 10,8Gy + WBRT 50,4Gy |
| Krauss-Tiefenbacher 2010 (54) 2005-2007                                                                                                                                                                                                                      | N=157 (157)                     | RIO=63,3 WBRT=63,8 | ND<br><2 cm<br>ND                            | 35 días               | Intervención (71 pac):<br>RIO 20Gy + WBRT (ND)<br><br>Control (86 pac):<br>WBRT 10Gy + WBRT50Gy        |
| Krauss-Tiefenbacher 2006 (55) 2002-2005                                                                                                                                                                                                                      | N=137 (137)                     | RIO=63 WBRT=56     | Tis, T1-2, Grado 1-3<br>≤4 cm<br>N0-3        | 6 meses               | Intervención (84 pac):<br>RIO 20Gy + WBRT46Gy<br><br>Control (53 pac):<br>WBRT 50-66 Gy                |
| Fastner 2013 (59) 1998-2009                                                                                                                                                                                                                                  | N=1235 (1109)                   | ND                 | T1-3, grado 1-3<br>ND<br>N0-3                | 72,4 meses            | Intervención:<br>RIOe 10Gy + WBRT 50-54Gy                                                              |
| Vaidya 2011 (51, 52) 1998-2005                                                                                                                                                                                                                               | N=319 (299)                     | 57 *               | T1-3<br><4 cm<br>N0/+                        | 60,5 meses            | Intervención:<br>RIO 20Gy + WBRT45-50Gy                                                                |
| Blank 2010 (56) 2002-2008                                                                                                                                                                                                                                    | N=311 (197)                     | 61,8 *             | T1-2, Grado 1-3<br>ND<br>N0-2                | 37 meses              | Intervención:<br>RIO 20Gy + WBRT 46-50Gy                                                               |
| Wenz 2010 (57) 2002-2007                                                                                                                                                                                                                                     | N=247 (154)                     | 63 *               | T1-2<br>ND<br>N0/+                           | 34 meses              | Intervención:<br>RIO 20Gy + WBRT 46-50 Gy                                                              |
| Ivaldi 2008 (58) 2004-2007                                                                                                                                                                                                                                   | N=211 (204)                     | 41 *               | T1-2, grado 1-3<br>≤5 cm<br>N0-1             | 11 meses              | Intervención:<br>RIOe 12Gy + WBRT 37,5Gy                                                               |
| RIO: radioterapia intraoperatoria (rayos X); RIOe: radioterapia intraoperatoria con electrones; WBRT: radiación externa de toda la mama; DCIS: carcinoma ductal in situ; ND: no detalla<br>NOTA: los estudios seleccionados (*) indicaron la mediana de edad |                                 |                    |                                              |                       |                                                                                                        |

Con respecto a las características de las pacientes, un estudio no estableció restricciones en cuanto a la edad, tipo de tumor, grado o afectación de los ganglios linfáticos (51, 52). En los restantes estudios se analizaron pacientes de 30 o más años, con tumores invasivos de estadios iniciales (principalmente T1-2, N0-1) y de tamaño  $\leq 5$  cm de diámetro adecuadas para cirugía conservadora. Solo en un estudio se limitó la edad analizando exclusivamente mujeres pre menopáusicas de 49 o menos años (58), y en tres estudios se incluyó un pequeño porcentaje de tumores in situ (1,2%, 2% y 8,2%)(54, 58, 59). En cuanto a los criterios de exclusión, en un estudio se descartaron específicamente pacientes con tumores T4, multicéntricos, la presencia de enfermedad psiquiátrica, del tejido conectivo, embarazo o lactancia (58) y en otro caso se descartó la localización del tumor próxima a la piel (53).

En dos estudios no se realiza ninguna declaración de conflicto de interés (55, 59), en cuatro los autores declaran que no existen (53, 54, 56, 58) y en el resto se presume un posible conflicto debido a la vinculación con empresas privadas (52, 57).

#### 4.3.2 RIO como única modalidad de radioterapia

Un ECA y doce estudios analizaron la utilización de la RIO como sustituto del tratamiento convencional de radiación de toda la mama. La mitad de los estudios fueron series de casos comparadas y la otra mitad series de casos.

El ECA, denominado TARGIT-A, es un ensayo de fase 3, prospectivo, aleatorizado y no enmascarado (abierto), que se inició en marzo del 2000 y en el que participaron 28 centros de 9 países (RU, Alemania, Dinamarca, Australia, Italia, EE.UU., Polonia, Suiza y Canadá). Se incluyeron mujeres de edad  $\geq 45$  años, con carcinoma ductal invasivo  $< 3,5$  cm, sin invasión linfovascular, unifocal y operable. A cada centro participante se le permitió establecer criterios de inclusión más estrictos que los del protocolo básico y establecer políticas locales para administrar radioterapia externa (40-56Gy con/sin refuerzo de 10-16Gy) en ambos brazos. Se aleatorizaron más de 2000 mujeres, con una proporción 1:1, para recibir una única dosis de RIO en el lecho del tumor o radiación externa (WBRT) en toda la mama. El 89% de las pacientes asignadas al grupo intervención (brazo A) recibió únicamente RIO y el 14% una dosis adicional reducida de WBRT (sin refuerzo) debido a la presencia de factores de riesgo hallados en el examen patológico (invasión linfovascular o ganglios positivos), y el 92% de las pacientes destinadas al grupo control (brazo B) recibió el tratamiento asignado. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar (60,61).

Cinco de los estudios recuperados aportan datos sobre la calidad de vida, el dolor persistente, los cambios estructurales (complicaciones post-operatorias) o la toxicidad a largo plazo de subgrupos de pacientes pertenecientes al ensayo TARGIT-A (62-66), comparando dos de ellos los resultados de estos subgrupos con los obtenidos tras el tratamiento, en el mismo centro, de una serie de pacientes control (62, 64). Las características generales de estos estudios se resumen la tabla 8. El tamaño muestral fue superior a 230 pacientes excepto los estudios de Engel (65) y Rivera (66) que no superaron los 50, y únicamente un estudio realiza un seguimiento medio inferior a los dos años (63), oscilando el resto entre los 3 y 4 años.

**Tabla 8: Características del ensayo TARGIT-A y de los estudios relacionados**

| Estudio Reclutam.                                                                                                                                                                                       | Pacientes elegibles (incluidos)                      | Edad media (años)                            | Seguimiento (medio)                                               | Estadio Tumor, Tamaño (cm), Ganglios             | Dosis de radiación                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ECA: Targit-A 2010 (60)<br>2000-2010                                                                                                                                                                    | Intervención: 1113 (996)<br><br>Control: 1119 (1025) | 63                                           | 24 meses*                                                         | T1-2<br><3,5 cm<br>N0-3                          | Intervención (Brazo A):<br>-RIO 20Gy (854/996)<br>-RIO 20Gy+WBRT 46-50Gy (142/996)<br><br>Control (Brazo B):<br>-WBRT 40-56Gy con/sin WBRT 10-16Gy (1025/1025)                                                                                    |
| Engel 2013 (65)<br>2002-2006                                                                                                                                                                            | N <sub>TARGIT-A</sub> = 51 (48)                      | 65 (Brazo A)<br>63 (Brazo B)                 | 51,6 meses                                                        | T1<br>DCIS                                       | Grupo TARGIT-A:<br>Intervención Brazo A<br>-RIO 20Gy (17 pac)<br>-RIO 20Gy+WBRT 46-50Gy (10 pac)<br>Control Brazo B:<br>-WBRT 40-56Gy (21 pac)                                                                                                    |
| Welzel 2013 (62)<br>2002-2009                                                                                                                                                                           | N=279 (230)                                          | 64,7 (Targit-A)<br>56,3 (Control)            | 32,1 meses (TARGIT-A)<br>39,1 meses (Control)                     | <2 cm<br>N0-1                                    | Grupo TARGIT-A: (87/123)<br>Intervención Bazo A:<br>-RIO 20Gy (25 pac)<br>-RIO 20Gy+WBRT 40-56Gy (16 pac)<br>Control Brazo B:<br>-WBRT 40-56Gy (46 pac)<br><br>Controles (143/156):<br>-RIO 20Gy+WBRT46Gy (90 pac)<br>-WBRT50Gy+WBRT16Gy (53 pac) |
| Andersen 2012 (63)<br>2007-2010                                                                                                                                                                         | N <sub>TARGIT-A</sub> = 281 (238)                    | 65                                           | 17,22 meses                                                       | T1<br>N0, N1                                     | RIO 20 Gy (126 pac)<br>WBRT 40-56Gy (112 pac)                                                                                                                                                                                                     |
| Rivera 2012 (66)<br>2005-2009                                                                                                                                                                           | N <sub>TARGIT-A</sub> = 49 (30)                      | 59 (Brazo A)<br>57 (Brazo B)                 | 48 meses (total)                                                  | Brazo A: 15 mm (media)<br>Brazo B: 16 mm (media) | RIO 20 Gy (14 pac)<br>WBRT 40-56 Gy (16 pac)                                                                                                                                                                                                      |
| Sperk 2012 (64)<br>2002-2008                                                                                                                                                                            | N=305                                                | 64 (Brazo A)<br>69 (Brazo B)<br>62 (Control) | 40 meses* (Brazo A)<br>42 meses* (Brazo B)<br>52 meses* (Control) | T1-2<br><3,5 cm<br>N0-1                          | Grupo TARGIT-A (109):<br>Intervención Brazo A:<br>-RIO 20Gy (34 pac)<br>-RIO 20Gy+WBRT 46-50Gy (20pac)<br>Control Brazo B:<br>-WBRT 40-56Gy (55pac)<br><br>Controles (196):<br>-RIO 20Gy+WBRT46-50Gy                                              |
| RIO: radioterapia intraoperatoria; WBRT: radioterapia externa convencional (*): seguimiento mediano<br>NOTA: las variables seleccionadas no descritas en la tabla no fueron detalladas en los estudios. |                                                      |                                              |                                                                   |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                   |

En 2 estudios los autores declararon la inexistencia conflictos de interés (60, 61, 63), en otros dos no se hace declaración alguna (65, 66) y en los dos restantes se presume un posible conflicto debido a la vinculación con empresas privadas (62, 64).

Los siete estudios restantes, 3 series de casos y 4 series comparadas, analizan la seguridad del procedimiento en términos de resultados cosméticos o complicaciones post-operatorias como necrosis grasa, infección o edema, centrándose uno de ellos en la aparición de fibrosis pulmonar inducida por radioterapia (67). Resultados de eficacia en términos de recurrencia y mortalidad se analizaron en 5 estudios (68-72).

En cuanto al tamaño muestral, destacan los estudios de Petit (72) y Veronesi (71) con 1001 y 1822 pacientes, respectivamente, oscilando el resto entre 60 y 226, con un total de 3473 pacientes evaluadas. Respecto a este criterio se hizo una excepción, incluyendo una serie de casos de tamaño muestral inferior a 200 por ser el único que analizaba mujeres con cáncer de mama inicial sometidas a cirugía conservadora e RIO y radiadas previamente para tratamiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin (70). El menor período de seguimiento fue de 1 año (67) y el mayor de casi 4,5 años (70).

En todos los estudios el tratamiento de las pacientes fue posterior al año 2000, evitando las limitaciones de los dispositivos más antiguos, con 3 estudios que inician el tratamiento de forma posterior al 2005. Los dispositivos utilizados fueron diversos aunque todos ellos utilizaron la misma fuente de energía (emisión de electrones). La dosis total de radiación administrada en la mama fue coincidente en todos los casos (67-71, 73), salvo el estudio de Petit donde se radia el complejo areola-pezones con una dosis menor (72).

La edad de inclusión de las pacientes fue igual o superior a los 45 años en la mayoría de los casos, salvo dos estudios que seleccionan pacientes algo más jóvenes (69, 72). La mitad de los estudios analizan estadios iniciales T1-3, grado 1-3 y en el resto no se menciona. El tamaño del tumor no supera los 5 cm en ningún estudio. Los criterios de exclusión se especifican únicamente en 3 estudios, entre los que se incluyen tumores multifocales, metástasis en 4 o más ganglios axilares, márgenes positivos o carcinoma ductal in situ (68, 69, 72).

**Tabla 9: Características de los estudios que evalúan la RIO como radioterapia única**

| Estudio Reclutam.                 | Pacientes elegibles (incluidos) | Edad media (años)         | Estadio Tumor, Diámetro (cm), Ganglios     | Seguimiento (mediano) | Dosis de radiación                                                                                            |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zhou 2012 (69)<br>2007-2011       | N=143 (143)                     | ND                        | No indica<br>≤2,5 cm<br>N0-1               | 32 meses              | Intervención (72 pac):<br>RIO 20-21 Gy (66/72)<br>RIO 19-20Gy (6/72)<br>Control (71 pac):<br>WBRT 50Gy + 10Gy |
| Carvalho 2011 (73)<br>2004-2007   | N=60 (60)                       | 64,1 (ELIOT)<br>54,3 (RT) | No indica<br>≤3 cm<br>No indica            | 24 meses              | Intervención (30 pac):<br>ELIOT 21 Gy<br>Control (30 pac):<br>WBRT 50Gy+10 WBRT                               |
| Rampinelli 2011 (67)<br>2005-2006 | N=178 (178)                     | 62,4                      | No indica<br>Diámetro <2,5 cm<br>No indica | 12 meses              | Intervención (95):<br>ELIOT 21Gy<br>Control (83 pac):<br>WBRT 50Gy+10Gy                                       |
| Petit 2009 (72)<br>2002-2007      | N=1171 EIO (1001)<br>NSM        | 46                        | Tis, T1-3<br>No indica<br>N0-≥4            | 20 meses              | Intervención (800 pac)<br>RIOe 16Gy<br>Control (201 pac):<br>Retraso radiación<br>RIOe 16 Gy                  |
| Maluta 2012 (68)<br>2006-2009     | N=226 (226)                     | 63                        | Grado 1-3<br><5 cm<br>N0-2                 | 46 meses **           | 21Gy (226 pac)                                                                                                |
| Intra 2011 (70)<br>2000-2010      | N=43 (43)<br>*<br>EIO           | 46                        | T1-2, Grado 1-3<br>Mediana 1,5 cm          | 52 meses              | ELIOT 21 Gy (43 pac)                                                                                          |
| Veronesi 2010 (71)<br>2000-2008   | N=2792 (1822)                   | 58                        | Grado 1-3<br>≤5 cm<br>N0-3+                | 36,1 meses **         | ELIOT 21Gy (1800 pac)<br>ELIOT 16-19Gy (22 pac)                                                               |

\*Pacientes previamente radiadas en linfoma Hodgkin y no-Hodgkin que desarrollan cáncer de mama, sometidas a cirugía conservadora y RIO.  
\*\*Periodo de seguimiento medio  
EIO: Instituto Europeo de Oncología; NSM: Nipple sparing mastectomy (mastectomía modificada complejo areola-pezones); RIO: radioterapia intraoperatoria (rayos X); RIOe-ELIOT: radioterapia intraoperatoria con electrones.

Tres estudios declararon no presentar ningún conflicto de interés (67, 68, 73) y otros 3 recibieron alguna financiación de empresas privadas (70-72). En 1 estudio no se hizo ningún tipo de declaración (69).

## 4.4 Eficacia: recurrencia y supervivencia

### 4.4.1 RIO como refuerzo

En cinco estudios se analizó la aparición de recurrencias en la mama tratada después de un intervalo libre de enfermedad, desglosándose en recurrencia ipsilateral (IBRT) o metástasis a distancia. Las recurrencias se describen como locales (próximas a la localización del tumor primario, como máximo a 2 cm de la cavidad), distantes (en otro cuadrante de la mama, a más de 2 cm

del lecho quirúrgico) y regionales (en la pared torácica y afectando ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares o mamaros internos). La metástasis distante se define como la aparición de recurrencias en órganos o estructuras distantes (hueso, cerebro o pulmón entre otros).

La presentación de los resultados fue bastante homogénea entre los estudios, detallando en todos ellos el lugar de presentación de las recidivas. De forma global, la aparición de recurrencias en la mama tratada a los 5 años fue baja, entre el 1,3% y el 6,5%, proporcionando un control local superior al 95%. En cuanto a su localización, aproximadamente la mitad se presentan cerca de la cavidad del tumor primario (recurrencia local), no superando en ningún caso el 3% a los 5 años (52, 56, 57). Dos estudios relatan la aparición de recurrencias regionales en dos pacientes, mostrando una incidencia inferior al 1% a 5 años (57, 58), y analizando la influencia de la edad, un estudio indica que la mitad del total de las recidivas producidas en la mama tratada se presentaron en mujeres menores de 50 años que representaban el 40% de la población de estudio (52). Las metástasis distantes oscilaron entre el 1,7% y el 5,5% a 5 años, destacando Fastner con una incidencia cercana al 10% a los 6 años (59).

Las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad se recogen tan sólo en tres estudios (56, 57, 59), indicándose los resultados para 5 y 7 años (tabla 10). De forma similar, sólo tres estudios (51, 52, 57, 59) aportan datos sobre mortalidad mostrando resultados a 5 y 7 años entre el 3,5% y el 9,5%. Vaidya (51) y Fastner (59) describen las causas de los fallecimientos indicando que, el 50% y el 44% de la mortalidad hallada se debió a metástasis del cáncer de mama.

**Tabla 10: Resultados de recurrencia, metástasis, supervivencia y mortalidad**

| Autor            | Recurrencia                | Metástasis         | Supervivencia                            | Mortalidad                                                                     |
|------------------|----------------------------|--------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Fastner (59)     | 1,5% a 7 años<br>(16/1109) | 9,9%<br>(110/1109) | SG:91,4% a 7 años<br>SLE: 88,6% a 7 años | Total: 9,5% (106/1109)<br>Específica: 4,3% (47/1109)                           |
| Vaidya (52) (51) | 1,73% a 5 años<br>(8 /299) | 1,7%<br>(5/299)    | No indica                                | Total: 3,4% (10/299)<br>Específica: 1,7% (5/299)<br>Otras causas: 1,7% (5/299) |
| Blank (56)       | 6,5% a 5 años<br>(13/197)  | 5,5%<br>(11/197)   | SG:91,3% a 5 años<br>SLE: 81,0% a 5 años | No indica                                                                      |
| Wenz (57)        | 1,3% a 5 años<br>(2/154)   | 5,2%<br>(8/154)    | SG:87% a 5 años<br>SLE: 98,5% a 5 años   | Total: 6,5% (10/154)                                                           |
| Ivaldi (58)      | 1% a 1 año<br>(2/204)      | 1,45%<br>(3/204)   | No indica                                | No indica                                                                      |

SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

4.4.2 RIO como modalidad única de tratamiento

El análisis de aparición de recidivas se realizó en el ensayo TARGIT-A (60), 2 series comparadas (69, 72) y 3 series de casos (68, 70), describiéndose como recurrencia local, regional o metástasis distante.

Se observaron pequeñas diferencias entre los estudios a la hora de definir los resultados y grandes variaciones en el seguimiento. En un caso se muestran conjuntamente las recurrencias producidas a nivel local y regional (72) y en otros casos se habla de recurrencia contralateral u otras además de las mencionadas anteriormente (64, 71), oscilando el seguimiento entre 10 y 1,9 años.

Globalmente la incidencia de recidivas en la mama tratada osciló entre el 7% a 10 años y del 1,1% al 9% a los 4 años (tabla 11), localizándose mayoritariamente a nivel local. El ECA y los estudios de diseño comparativo obtienen una proporción de recidivas tras la RIO mayor a la del tratamiento convencional, sin obtener diferencias significativas a 4 años el análisis Kaplan-Meier realizado en el ensayo clínico (1,20% intervención IC95%: 0,53-2,71 vs 0,95% control IC95%: 0,39-2,31; p=0,41) (60, 61).

Con respecto a la incidencia de metástasis, el estudio con mayor seguimiento (10 años) (71) muestra la menor incidencia de todos los estudios, de casi la mitad. Los estudios de diseño comparativo muestran incidencias similares con ambos tratamientos que no superan el 4% a 2,5 años de seguimiento (69, 72). El ensayo TARGIT-A no detalla estos resultados,

pero al comparar un grupo de estas pacientes con la administración de un refuerzo de RIO (controles) indican mayor metástasis tras la administración del refuerzo (64).

Únicamente Veronesi aporta resultados sobre supervivencia global y libre de enfermedad, mostrando a 10 años cifras próximas al 90% y 95% respectivamente (71). El ensayo TARGIT-A no recoge estos resultados, pero el análisis de un subgrupo de pacientes del ensayo indica mayor supervivencia global a 3 años con la administración única de la RIO (64).

**Tabla 11: Resultados de recurrencia, metástasis, supervivencia y mortalidad**

| Autor                                                                                                                                                                                               | Recurrencia                                                                                                        | Metástasis                                                                                       | Supervivencia                                            | Mortalidad                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Veronesi(71)<br>Orecchia 2008                                                                                                                                                                       | 7,5% a 10 años<br>(136/1800)                                                                                       | 1,4%<br>(26/1800)                                                                                | SG: 89,7% a 10 años<br>SLE: 94,6% a 10 años              | Total: 2,2% (40)<br>Específica: 1,5% (28)<br>Otras: 0,7% (12)    |
| Intra (70)                                                                                                                                                                                          | 9% a 4,3 años<br>(4/43)                                                                                            | 7% a 4,3 años<br>(3/43)                                                                          | ---                                                      | Total: 9% (4/43)<br>Específica: 7% (3/43)<br>Otras : 2,3% (1/43) |
| Vaidya (60)<br>ECA:TARGIT-A                                                                                                                                                                         | 1,1% a 4 años<br>Intervención:1,22% (11/901)<br>Control: 0,98% (9/911)                                             | ---                                                                                              | ---                                                      | ---                                                              |
| Sperk * (64)                                                                                                                                                                                        | TARGIT-A: 0,9% a 3,5 años (1/109)<br>(0% RIO vs 0,9% WBRT)<br>(0/54) vs (1/55)<br>Control:6,1% a 4,3 años (12/196) | TARGIT-A: 2,75% (3/109)<br>(3,7% RIO vs 1,8% WBRT)<br>(2/54) vs (1/55)<br>Control: 6,6% (16/196) | SG a 3 años:<br>TARGIT: 100% (109)<br>Control: 93% (196) | ---                                                              |
| Zhou (69)                                                                                                                                                                                           | 2,09% a 2,5 años<br>RIO: 2,78% (2/72 pac)<br>Control: 1,41% (1/71pac)                                              | 2,79% a 2,5 años<br>RIO: 2,78% (2/72)<br>Control: 2,82% (2/71)                                   | ---                                                      | RIO: 1,39% (1/72)<br>Control: 0%                                 |
| Petit (72)                                                                                                                                                                                          | 1,4% a 2,5 años<br>ELIOT 1,6% (13/800)<br>RT 0,5% (1/201)                                                          | 3,6% (36/1001)<br>ELIOT 3,5% (28/800)<br>RT 4% (8/201)                                           | ---                                                      | Total: 0,4%(4/1001)<br>ELIOT: 0,5% (4/800)<br>RT: 0%             |
| Maluta (68)                                                                                                                                                                                         | 0,4% 1,9 años<br>(1/226)                                                                                           | 0%                                                                                               | ---                                                      | 0%                                                               |
| *analiza el 5,4% de pacientes del ensayo TARGIT-A, el tratamiento del grupo control fue de 20Gy RIO + 46-50Gy WBRT; pac: paciente; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad |                                                                                                                    |                                                                                                  |                                                          |                                                                  |

La mortalidad total fue en general baja. Se investiga en 5 estudios y no supera el 9% a 4 años (68-72). La mortalidad específica de la enfermedad se analiza en dos estudios, mostrando a 3 y 4 años resultados del 1,5% y 7% respectivamente, lo que representa en ambos casos más del 50% de la mortalidad total (70, 71). Los dos estudios de diseño comparativo muestran resultados similares, indicando mayor mortalidad entre las pacientes sometidas a RIO (69, 72).

## 4.5 Resultados de toxicidad, complicaciones

### 4.5.1 Toxicidad aguda

Seis autores manifiestan en sus estudios datos de toxicidad aguda inducida por radiación; dos de ellos administran un refuerzo de RIO (54, 55, 58) y cuatro como monoterapia (68-71), observándose cierta diversidad sobre la clasificación utilizada: CTC/EORTC (55, 68), RTOG/EORTC (70, 71) o SOMA-LENT (58). Un estudio no especifica la escala utilizada (68).

- RIO como refuerzo

Kraus (55) informa sobre la morbilidad perioperatoria (1 mes) y postoperatoria a corto plazo (2-6 meses) (tabla 12). En general indica una toxicidad aguda media, similar con ambos tratamientos y sin complicaciones agudas de grado III-IV o necrosis en la piel. Al mes de seguimiento, las pacientes tratadas de manera convencional no presentan ninguna complicación, y las tratadas con un refuerzo de RIO presentan una toxicidad aguda que oscila entre el 4% y el 14%, en la mayoría de los casos de escasa importancia (eritema ocasional) que disminuye con el tiempo (hematoseroma) o desaparece con tratamiento antibiótico (mastitis). La toxicidad aguda en la piel disminuye cerca de un 20% al mes, siendo en general de escasa importancia (grado I) y, al comparar la toxicidad del área que recibe la sobreimpresión con la desarrollada en otros cuadrantes de la mama, el área de refuerzo presenta menos complicaciones (grado 1-3) (58). A los 6 meses, la complicación más frecuente fue la induración palpable del lecho tumoral, similar en ambos grupos (15%). Con el tratamiento convencional se produce más eritema ocasional, induración de la mama y edema (12-14% vs 1-3% RIO) y con la RIO más mastitis y hematoseroma (0% vs 1-3% RIO) (55). A pesar de las diferencias observadas no se encontraron diferencias significativas con respecto a la edad, estadio, intervalo de tiempo entre cirugía-WBRT y tratamiento adyuvante (55). La formación de seroma obtuvo incidencias similares con ambos tratamientos al mes de seguimiento (tabla 12), precisando el tratamiento convencional mayor número de punciones (4% vs 11%). Al realizar un análisis cuantitativo (tomografía, CT), con la RIO se producen más seromas y de mayor volumen (33,7 mL vs 18,8 mL,  $p<0,001$ ), y revela la presencia de seroma no palpable clínicamente en más pacientes tratadas con RIO (58% RIO vs 20% WBRT) (54).

**Tabla 12: Toxicidad aguda de la RIO+WBRT vs WBRT**

|                                     | 1 mes                             |                   | 2 meses     |             | 4-6 meses   |            |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|                                     | RIO+WBRT                          | WBRT              | RIO+WBRT    | WBRT        | RIO+WBRT    | WBRT       |
| Seroma (54)                         | 23% palpable<br>81% CT            | 22% pal<br>52% CT | ---         |             | ---         |            |
| Toxicidad piel (58)                 | GI: 60%<br>GII: 17%<br>GIII: 2,3% |                   | ---         |             | ---         |            |
| Induración palpable (55)            | 5%<br>(4)                         | 0%                | 10%<br>(8)  | 4%<br>(2)   | 14%<br>(12) | 15%<br>(8) |
| Eritema persistente (grado II) (55) | 0%                                | 0%                | 16%<br>(13) | 36%<br>(19) | 0%          | 0%         |
| Edema palpable (55)                 | 0%                                | 0%                | 2%<br>(2)   | 11%<br>(6)  | 1%<br>(1)   | 14%<br>(7) |
| Mastitis (55)                       | 4%<br>(3)                         | 0%                | 0%          | 0%          | 3%<br>(2)   | 0%         |

CT: tomografía

- RIO como monoterapia
- La toxicidad aguda de los estudios que analizan el uso de la RIO como monoterapia fue en general baja, mostrando los resultados entre el primer y séptimo día tras la intervención (70) y al mes de seguimiento (tabla 13) (69, 71).
- La toxicidad aguda de un grupo de mujeres previamente radiadas para el tratamiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin obtuvo incidencias similares en los primeros 7 días (tabla 13) (70). Al mes de seguimiento las menores incidencias se observan en el estudio de Maluta (68) donde la complicación más frecuente fue el hematoma (6/226) y el resto de complicaciones no superaron el 1,5%, siendo en todos los casos de menor importancia (grado 1) (68). En el estudio de Zhou (69) no se producen infecciones o hematomas, y al comparar el tratamiento convencional con la RIO observa más complicaciones tras la RIO. Veronesi define la liponecrosis como la acumulación de fluido marrón y eritema en la piel que se soluciona con simples cuidados, obteniendo la incidencia más alta de todos los estudios e indicando que parece ser más frecuente en las mujeres con mayor proporción de tejido graso en la mama (71).

**Tabla 13: Toxicidad aguda de la RIO**

|                | Hematoma agudo |            | Infección    |            | Seroma       | Fibrosis     | Necrosis           |            | Dolor        | Edema              |            |
|----------------|----------------|------------|--------------|------------|--------------|--------------|--------------------|------------|--------------|--------------------|------------|
| 1-7 días (70)  | 4,6%           |            | 2,3%         |            | 11,6%        | ---          | ---                |            | ---          | ---                |            |
| 1 mes (68)     | 2,6%<br>(6)    |            | 0,44%<br>(1) |            | ---          | 0,88%<br>(2) | 0%                 |            | 1,32%<br>(3) | 1,32%<br>(3)       |            |
| 1 mes (69)     | RIO<br>0%      | WBRT<br>0% | RIO<br>0%    | WBRT<br>0% | ---          | ---          | RIO<br>2,7%<br>(2) | WBRT<br>0% | ---          | RIO<br>22%<br>(16) | WBRT<br>0% |
| 1-6 meses (71) | 5,5%<br>(101)  |            | 1,3%<br>(24) |            | 14%<br>(235) | 1,9%<br>(34) | 4%<br>(78)         |            | ---          | 1,3%<br>(24)       |            |

4.5.2 Toxicidad tardía: infección, ulceración

- RIO como refuerzo

Ninguno de los estudios recuperados aporta datos sobre la aparición de infección y, 3 de los 8 estudios que utilizan la RIO como refuerzo del tratamiento convencional analizan la incidencia de ulceración, utilizando todos ellos los criterios de toxicidad SOMA-LENT, mostrando resultados similares a 1, 3 y 5 años (tabla 14) (56-58). La toxicidad fue en general bastante baja y de menor grado. Ninguna paciente desarrolla toxicidad de grado III y la de grado IV (exposición del hueso, necrosis) se produce únicamente en una paciente tratada con quimioterapia a las dos semanas de finalizar la HEBRT sobre la que fue necesario realizar mastectomía (58).

- RIO como monoterapia

En el caso de los estudios que utilizan la RIO como sustituto de WBRT, tan solo Sperk, utilizando la escala SOMA-LENT, informa de la ulceración en un subgrupo de pacientes del ensayo TARGIT-A, indicando mayor incidencia tras la RIO aunque sin significación estadística (64).

Tabla 14: Toxicidad tardía: incidencia de infección y ulceración

|                              | Estudio, seguimiento           | Infección                                               | Ulceración                                                     |
|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| RIO como refuerzo (RIO+EBRT) | Blank (56)<br>5 años           | ---                                                     | Grado I: 3% (2/58)<br>Grado II: 2% (1/58)                      |
|                              | Wenz (57)<br>3 años            | ---                                                     | Grado 0: 100% (79/79)                                          |
|                              | Ivaldi (58)<br>1 año           | ---                                                     | Grado IV: 0,9% (1/108)                                         |
| RIO como monoterapia (RIO)   | Vaidya (60)<br>TARGIT-A 4 años | RIO: 1,8% (20/1113)<br>WBRT: 1,3% (14/1119) *           | ---                                                            |
|                              | Sperk (64)<br>3 años           | ---                                                     | Grado II-III-IV *<br>Brazo A (RIO): 1,9%<br>Brazo B (WBRT): 0% |
|                              | Veronesi (71)<br>3 años        | 1,3% (24/1822)                                          | ---                                                            |
|                              | Petit (72)<br>1,5 años         | ELIOT: 2,13% (17/800)<br>Retraso ELIOT: 1,49% (3/201) * | ---                                                            |

(\*) Diferencias no significativas p>0,05

La presencia de infección se detalla en 3 estudios (60, 71, 72), siendo en general baja e inferior al 2% a los 4 años. El ensayo TARGIT-A, indica que las pacientes tratadas con RIO desarrollan más infecciones que precisan tratamiento antibiótico intravenoso o intervención quirúrgica (grado 3) que las tratadas de forma convencional (60) y Petit (72), también observa mayor incidencia de infección local tras la administración de ELIOT, desarrollada en este caso en el complejo areola-pezones, aunque ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

4.5.3 Seroma, Hematoma

La presencia de seroma se evaluó en 4 estudios. Uno de ellos utiliza la RIO como refuerzo (57) y tres como monoterapia (60, 65, 71) que además informan sobre la presencia de hematoma.

- RIO como refuerzo

Wenz indica tras 3 años de seguimiento una toxicidad crónica media, y obtiene una asociación significativa entre el tamaño del seroma y el tamaño del aplicador con la aparición de fibrosis tardía en la mama. Informa que las pacientes que no presentan seroma visible al inicio de la planificación del tratamiento presentan una toxicidad menos severa (grado 0-1 LENT-SOMA: 66,7% sin seroma vs 48,2% con seroma) aunque este hallazgo no fue significativo (57).

- RIO como monoterapia

En el ensayo TARGIT-A, las pacientes tratadas únicamente con RIO presentaron más seromas que necesitó más de tres aspiraciones y más hematomas que precisaron intervención quirúrgica que las pacientes tratadas de manera convencional. El porcentaje de pacientes sin complicaciones fue similar en ambos grupos (17,6% RIO vs 15,5% WBRT). No hubo toxicidad de grado 4 y la de grado 3 fue más frecuente en el grupo control (2,1% vs 0,5%,  $p=0,002$ ). La toxicidad mayor, definida como rotura de la piel y toxicidad RTOG grado 3-4, fue algo superior con el tratamiento convencional aunque sin significación estadística (3,3% RIO vs 3,9% WBRT,  $p=0,443$ ) (60, 61). Engel, al analizar una subpoblación del ECA TARGIT-A también obtiene una proporción significativamente superior de hematoma-seroma con RIO, especialmente cuando se asocia a WBRT y al comparar los cambios producidos en el lecho del tumor tras administrar RIO sola o asociada a WBRT no observa ninguna otra diferencia (65).

**Tabla 15: Toxicidad: incidencia de seroma y hematoma**

|                                                                                           | Estudio, seguimiento               | Seroma                                                      | Hematoma                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>RIO como refuerzo (RIO+EBRT)</b>                                                       | Wenz (57)<br>3 años                | Grado 0-1 (CT): 48,2% (37/77)                               | ---                                          |
| <b>RIO como monoterapia (RIO)</b>                                                         | Vaidya (60) TARGIT-A<br>4 años     | RIO: 2,1% (23/1113)<br>WBRT: 0,8% (9/1119) **               | RIO: 1,0% (11/1113)<br>WBRT: 0,6% (7/1119) * |
|                                                                                           | Engel (65)<br>TARGIT-A<br>4,3 años | RIO: 6% (1/17)<br>RIO+EBRT: 40% (4/10) *<br>WBRT: 0% (0/21) |                                              |
|                                                                                           | Veronesi (71)<br>3 años            | 12,9% (235/1822)                                            | 5,5% (101/1822)                              |
| (*) : Diferencias no significativas $p>0,05$ ; (**) : diferencias significativas $p<0,05$ |                                    |                                                             |                                              |

#### 4.5.4 Fibrosis

- RIO como refuerzo

Los resultados de fibrosis tardía se analizaron en tres estudios que administran la RIO como refuerzo, utilizando todos ellos la clasificación SOMA-LENT (56-58). En general la toxicidad fue media, sin presentar ninguna complicación de grado IV a los 3 y 5 años (tabla 16). Entre el 60% y el 80% de las pacientes no desarrolla fibrosis o ésta fue escasa (grado 0-I) y como máximo el 5% desarrolla un marcado aumento de la densidad (grado III) a los 3-5 años (tabla 16). Únicamente fue necesario realizar mastectomía en dos pacientes, al año (57) y pasados los 5 (56) de administrar el tratamiento por complicaciones debidas a fibrosis severa (grado III).

- RIO como monoterapia

Seis estudios que evalúan la utilización de RIO como monoterapia aportan datos de fibrosis, observando cierta heterogeneidad en cuanto a la presentación de los resultados y la clasificación utilizada: criterios RTOG/EORTC en 2 estudios (70, 71), clasificación SOMA-LENT en 1 (64) y escala propia en 2 (67, 72).

Ninguna paciente desarrolla toxicidad de grado IV, y a diferencia de lo observado anteriormente, la aparición de fibrosis a los 3 y 4 años de seguimiento es menos frecuente tras el tratamiento con RIO (del 7% al 17%) comparado con el tratamiento convencional (18%-25%) aunque sin significación estadística (tabla 14). El ECA TARGIT-A, no detalla estos resultados, pero el análisis de subpoblaciones del ensayo (64, 66) tampoco muestra diferencias significativas basadas en el tratamiento, a pesar de obtener menores incidencias tras la administración exclusiva de la RIO (5,9% RIO vs 37,5% RIO+WBRT vs 18,4% tratamiento convencional)(64).

Al analizar factores predictores de fibrosis de grado severo no se observa ningún efecto respecto a la dosis (en la superficie del aplicador) o el tamaño del mismo pero si una fuerte asociación directa cuando el intervalo entre la RIO y el inicio de la WBRT es menor de 5 semanas (64). Las menores incidencias de grado moderado a severo (grado 2-3) se observaron en el estudio de Veronesi (71) con un desarrollo progresivo que alcanza su máximo al año, se estabiliza en el segundo año y disminuye en el tercero, no superando el 2% (71).

Un estudio analiza específicamente la fibrosis pulmonar inducida por la radioterapia comparando ELIOT con el tratamiento convencional. Dos radiólogos evalúan de forma independiente y ciega cada tomografía y asignan una puntuación de 0 a 3: grado 0 sin lesión en el pulmón, grado 1 engrosamiento de la pleura, grado 2 engrosamiento de la pleura asociado a opacidades reticulares y/o atelectasia lineal y grado 3 opacidad pulmonar y/o consolidación. El 23,6% de las pacientes (42/178) desarrollaron fibrosis pulmonar, observando menor incidencia con ELIOT (90% WBRT vs 10% ELIOT,  $p<0,0001$ ), e indican que el tratamiento convencional presenta un riesgo 19 veces superior de desarrollar fibrosis de grado 1 y 6 veces superior de grado 2 (67).

**Tabla 16: Toxicidad: incidencia de fibrosis**

|                                                                                      | Estudio, seguimiento     | Fibrosis                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| RIO como refuerzo<br>(RIO + EBRT)                                                    | Blank (56)<br>5 años     | Grado I: 17% (10/58)<br>Grado II: 35% (20/58)<br>Grado III: 5,1% (3/58)        |
|                                                                                      | Wenz (57)<br>3 años      | Grado I: 22% (17/79)<br>Grado II: 30% (24/79)<br>Grado III: 5% (4/79)          |
|                                                                                      | Ivaldi (58)<br>1 año     | Grado I: 46,3% (50/108)<br>Grado II: 18,5% (20/108)<br>Grado III: 0,9% (1/108) |
| RIO como monoterapia<br>(RIO)                                                        | Rivera (66)<br>4 años    | RIO: 7,1% (1)<br>WBRT: 25% (4) $p_{ANOVA}=0,2$ $F=1,7$                         |
|                                                                                      | Intra (70)<br>4 años     | Grado 1: 4,65% (2/43)<br>Grado 2: 4,65% (2/43)                                 |
|                                                                                      | Sperk (64)<br>3 años     | Grado II: 17% RIO vs 15,6% WBRT *<br>Grado III: 0% RIO vs 2,6% WBRT *          |
|                                                                                      | Veronesi (71)<br>3 años  | Grado 2: 1,8% (32/1822)<br>Grado 3: 0,1% (2/1822)                              |
|                                                                                      | Petit (72)<br>1,5 años   | ELIOT: 15,5% (122/800)<br>Retraso ELIOT: 16,4% (33/201) *                      |
|                                                                                      | Rampinelli (67)<br>1 año | ELIOT: 4,2% (4/95)<br>WBRT : 45,7% (38/83) **                                  |
| (*) Diferencias no significativas $p>0,05$ ; (**) diferencia significativa $p<0,001$ |                          |                                                                                |

4.5.5 Dolor

- RIO como refuerzo

Tres autores que analizan la utilización de RIO como refuerzo reflejan en sus trabajos la aparición de dolor (56-58). En todos los casos utilizan la escala SOMA-LENT e indican que la incidencia de dolor fuerte y regular no supera en ningún estudio el 10%, ninguna paciente experimenta un dolor que precise intervención quirúrgica (grado IV) y únicamente una paciente presenta dolor regular que precisa el uso de narcóticos (grado III) (tabla 17).

- RIO como monoterapia

Dos investigaciones sobre el uso de la RIO como monoterapia informan sobre la incidencia de dolor (64, 71). En un caso utilizan la escala SOMA-LENT sobre una subpoblación del ensayo TARGIT-A no observando diferencias significativas entre ambos tratamientos pero informa que las pacientes incluidas en el grupo intervención que reciben sólo RIO presentan menos dolor ( $p=0,044$ ) que las tratadas con RIO+WBRT (64). En otra investigación indican que la aparición de dolor fue la complicación menos frecuente de todas las analizadas (criterios RTOG/EORTC), siendo inferior al 1% (71).

**Tabla 17: Toxicidad: incidencia de dolor**

|                                          | Estudio, seguimiento    | Dolor                                                                                    |
|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| RIO como refuerzo<br>(RIO + EBRT)        | Blank (56)<br>5 años    | Grado I: 15% (9/58)<br>Grado II: 7% (4/58)<br>Grado III: 0%                              |
|                                          | Wenz (57)<br>3 años     | Grado I: 10% (8/79)<br>Grado II: 9% (7/79)<br>Grado III: 1% (1/79)                       |
|                                          | Ivaldi (58)<br>1 año    | Grado I: 40,8% (44/108)<br>Grado II: 10,2% (11/108)                                      |
| RIO monoterapia<br>(RIO)                 | Sperk (64)<br>3 años    | Grado II-III-IV: *<br>Intervención Brazo A (RIO): 20,6%<br>Control Brazo B (WBRT): 15,7% |
|                                          | Veronesi (71)<br>3 años | 0,7% (13/1822)                                                                           |
| (*) Diferencia no significativa $p>0,05$ |                         |                                                                                          |

4.5.6 Edema, linfedema

Un total de 5 estudios aportan datos sobre la incidencia de edema en la mama o linfedema en el brazo; tres de ellos utilizan la RIO como refuerzo (56-58) y dos como monoterapia (64, 73). Carvalho es el único autor que no utiliza la escala SOMA-LENT para graduar la toxicidad y define la formación de edema como el incremento difuso de la densidad y engrosamiento trabecular.

- RIO como refuerzo

Los estudios que utilizan un refuerzo de RIO seguida de WBRT muestran una incidencia de edema y linfedema muy baja y un alto porcentaje de mujeres, superior al 90% en casi todos los casos, que no presentan ningún síntoma (tabla 18). La mayoría de las pacientes presentan síntomas de menor grado y la máxima toxicidad alcanzada a 3 y 5 años es de grado II (edema sintomático que no precisa intervención) e inferior al 6% (tabla 16) (56-58).

- RIO como monoterapia

Dos trabajos comparan la formación de edema y linfedema entre el tratamiento convencional de radiación y la administración de única dosis de RIO (64) o ELIOT (73), indicando en ambos casos menor incidencia de edema tras el tratamiento intraoperatorio que disminuye con el tiempo y menor incidencia de linfedema tras el tratamiento convencional, aunque ninguna de estas diferencias fue significativa.

Tabla 18: Toxicidad: incidencia de edema y linfedema

|                                        | Estudio, seguimiento    | Edema                                                                       | Linfedema                                                          |
|----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| RIO como refuerzo<br>(RIO + EBRT)      | Blank (56)<br>5 años    | Grado I: 2% (1/58)                                                          | Grado I: 3% (2/58)                                                 |
|                                        | Wenz (57)<br>3 años     | Grado I: 5% (4/79)<br>Grado II: 3% (2/79)<br>Grado III: 0%                  | Grado I: 6% (5/79)<br>Grado II: 0%<br>Grado III: 1% (1/79)         |
|                                        | Ivaldi (58)<br>1 año    | Grado I: 22,2% (24/108)<br>Gado II: 5,6% (6/108)                            | Grado I: 4,6% (5/108)<br>Gado II: 0,9% (1/108)                     |
| RIO como<br>monoterapia<br>(RIO)       | Sperk (64)<br>3 años    | Grado II-III: *<br>RIO (interv TARGIT): 1,9%<br>WBRT (control TARGIT): 8,0% | Grado II-III-IV:<br>Brazo A (RIO): 11,9%<br>Brazo B (WBRT): 3,9% * |
|                                        | Carvalho (73)<br>2 años | ELIOT: 26,6% (8/30) *<br>WBRT: 40%(12/30)                                   | ---                                                                |
|                                        | Veronesi (71)<br>3 años | 1,3% (24/1822)                                                              | ---                                                                |
| (*) Diferencia no significativa p>0,05 |                         |                                                                             |                                                                    |

#### 4.5.7 Necrosis grasa, liponecrosis

La incidencia de necrosis grasa tras el procedimiento se recogió en 5 estudios, mostrando 4 de ellos una incidencia de necrosis grasa superior con la utilización de RIO ya sea administrada como refuerzo (53) o como monoterapia (65, 66, 73).

- RIO como refuerzo

Únicamente un estudio analiza esta complicación, definida como la presencia de calcificaciones o quistes oleosos en una región limitada que incluye el área de distribución de la radiación. Compara su incidencia tras el refuerzo intraoperatorio (IO-B) o externo (FP-B), y obtiene una incidencia significativamente superior tras el refuerzo intraoperatorio al año y medio de seguimiento, e indica que tras el refuerzo externo la necrosis es localmente más limitada y de menor tamaño (tabla 19) (53).

- RIO como monoterapia

Engel (65) y Rivera (66) analizan los cambios mamográficos producidos en un subgrupo de mujeres del ensayo TARGIT-A. Ambos estudios indican que los cambios globales circunscritos al lecho tumoral son significativamente más frecuentes tras la RIO destacando especialmente la necrosis grasa, indicando uno de ellos que presenta un tamaño medio (cm) significativamente superior (65). Rivera realiza un test ANOVA comparando la incidencia de 6 variables predefinidas, y la única diferencia significativa que encuentra es la incidencia de necrosis grasa que fue 3 veces superior tras la RIO (66).

La necrosis grasa es definida por Carvalho como la presencia de quiste oleoso asociado o no a calcificaciones y al comparar su incidencia tras la administración de una única dosis de ELIOT con el tratamiento estándar, observa mayor incidencia tras ELIOT aunque sin significación estadística (73). Petit tampoco encuentra diferencias significativas entre el retraso de la radiación o su administración intraoperatoria ( $p=0,9$ ) y es el que muestra las incidencias globales de necrosis total o parcial, desarrolladas en este caso en el complejo areola-pezones, más bajas (72).

Tabla 19: Toxicidad: incidencia de necrosis grasa o liponecrosis

|                                                                                                          | Estudio,<br>seguimiento   | Necrosis grasa                                                  |                  |                  |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| RIO como<br>refuerzo<br>(RIO+EBRT)                                                                       | Piroth (53)<br>1,5-2 años | IO-B: 50% (10/20)<br>FP-B: 18,2% (6/33) **                      |                  |                  |                  |
|                                                                                                          | Engel (65)<br>4,3 años    | RIO: 59% (10/17)<br>RIO+EBRT: 50% (5/10)<br>WBRT: 24% (5/21) ** |                  |                  |                  |
| RIO como monoterapia<br>(RIO)                                                                            | Rivera (66)<br>4 años     | RIO: 35,7% (5/14)<br>WBRT: 12,5% (2/16) **                      |                  |                  |                  |
|                                                                                                          | Carvahlo (73)<br>2 años   | ELIOT: 33,3% (10/30)<br>WBRT: 13,3% (4/30)                      |                  |                  |                  |
|                                                                                                          | Petit (72)<br>1,5-2 años  |                                                                 |                  |                  |                  |
|                                                                                                          |                           | NAC                                                             | Total            | Parcial          | Ablación         |
|                                                                                                          |                           | ELIOT                                                           | 3,5%<br>(28/800) | 5,6%<br>(45/800) | 4,8%<br>(39/800) |
|                                                                                                          |                           | Retraso<br>ELIOT                                                | 3,5%<br>(7/201)  | 5,9%<br>(10/201) | 5,4%<br>(11/201) |
| Global                                                                                                   | 3,5%<br>(35/1001)         | 5,5%<br>(55/1001)                                               | 5%<br>(50/1001)  |                  |                  |
| (*) Diferencia no significativa p>0,05; (**) diferencia significativa p<0,05; NAC: Complejo areola-pezón |                           |                                                                 |                  |                  |                  |

4.5.8 Toxicidad en la piel: telangiectasia, hiperpigmentación, retracción, calcificación, engrosamiento de la piel, cicatrización

Ocho autores manifiestan en sus estudios diversas complicaciones relacionadas con la toxicidad tardía de la piel, utilizando mayoritariamente los criterios SOMA-LENT. Las complicaciones más frecuentes son la telangiectasia, los cambios de coloración y la retracción en los estudios que utilizan la RIO como refuerzo (57,58, 74) y, la retracción, calcificación y el engrosamiento de la piel las más habituales en los estudios que la utilizan como monoterapia (64, 66, 73).

- RIO como refuerzo

La toxicidad crónica de la piel inducida por la administración de un refuerzo de RIO fue en general baja (grado I), alcanzando como máximo una incidencia del 15% a los 5 años (telangiectasia e hiperpigmentación) (56). Ningún estudio presenta toxicidad de grado III o IV (tabla 20), observándose las mayores incidencias de grado II en el estudio de Ivaldi en el que des-

taca especialmente la atrofia (58). Piroth, aporta datos sobre la cicatrización parenquimal y el engrosamiento de la piel ( $>3$  mm) indicando que, tras el refuerzo intraoperatorio la incidencia de cicatrices de grado severo (III-IV) es significativamente superiores ( $p=0,02$ ) y el riesgo de inflamación crónica de la piel ( $>3$  mm) también es superior aunque en este caso la diferencia no fue significativa ( $p=0,1$ ) (53).

- RIO como monoterapia

Tres estudios (64-66) informan sobre la toxicidad a largo plazo de pacientes de bajo riesgo incluidas en el ensayo TARGIT-A, presentando resultados contradictorios. Uno indica que los cambios circunscritos al lecho tumoral son significativamente más frecuentes tras RIO, destacando la frecuencia de calcificaciones (63% brazo A vs 19% brazo B,  $p=0,002$ ) sin encontrar grandes diferencias entre la administración de la RIO sola o asociada a EBRT dentro del brazo intervención (65% vs 60%) (65). Otro de ellos coincide en obtener más calcificaciones y distorsiones tras la RIO, mientras que con el tratamiento convencional la proporción de engrosamiento de la piel y retracción es mayor, aunque al realizar un test ANOVA no encuentra diferencias significativas (66). Sperk tampoco encuentra diferencias con respecto a la retracción o la hiperpigmentación, pero sí un efecto a favor de la RIO con respecto a la telangiectasia, siendo el riesgo de desarrollar telangiectasia o retracción de grado más alto de 0,46 (95% IC: 0,26-0,83;  $p=0,010$ ) al administrar solo RIO comparado con el tratamiento convencional. Al realizar un subanálisis dentro del grupo intervención indica que las pacientes que reciben sólo RIO presentan menos telangiectasia ( $p=0,015$ ) y menos retracción ( $p=0,006$ ) que las que son tratadas con RIO+EBRT (64).

Carvalho informa sobre del engrosamiento de la piel (espesor normal 2 mm; tras la radioterapia puede incrementar a 1cm), la retracción cutánea y la calcificación y observa en todos los casos mayor incidencia en el grupo ELIOT tras 2 años de seguimiento, aunque sin significación estadística (73).

|                                                                              | Estudio,<br>Seguimiento                         | Telangiectasia<br>(%)                           | Hiperpigmentación<br>(%)                    | Retracción-<br>Atrofia (%)                      | Calcificación<br>(%)                                        | Engrosamiento piel (%)                                          | Cicatrización<br>(%)                                                                                                                                                                                                                        |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------|------|----|------|----|-----|------|----|------|------|----|-----|---|---|
| RIO como refuerzo<br>(RIO+WBRT)                                              | Blank (56)<br>5 años                            | GI: 12 (7/58)<br>GII: 0                         | GI: 3 (2/58)<br>GII: 2 (1/52)               | GI: 2 (17/58)<br>GII: 0                         | ---                                                         | ---                                                             | ---                                                                                                                                                                                                                                         |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
|                                                                              | Wenz (57)<br>3 años                             | GI: 6 (5/79)<br>GII: 0<br>GIII: 0               | GI: 5 (4/79)<br>GII: 1(1/79)<br>GIII: 0     | GI: 19 (15/79)<br>GII: 0<br>GIII: 0             | ---                                                         | ---                                                             | ---                                                                                                                                                                                                                                         |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
|                                                                              | Piroth (53)<br>1,5-2 años                       | ---                                             | ---                                         | ---                                             | ---                                                         | >3mm: *<br>9,1% FP vs 25% IO<br><br>≤3mm:<br>90,9% FP vs 75% IO | <table><tr><td></td><td>FP-B</td><td>IO-B</td></tr><tr><td>GI</td><td>30,3</td><td>15</td></tr><tr><td>GII</td><td>36,4</td><td>25</td></tr><tr><td>GIII</td><td>18,2</td><td>50</td></tr><tr><td>GIV</td><td>3</td><td>5</td></tr></table> |  | FP-B | IO-B | GI | 30,3 | 15 | GII | 36,4 | 25 | GIII | 18,2 | 50 | GIV | 3 | 5 |
|                                                                              |                                                 | FP-B                                            | IO-B                                        |                                                 |                                                             |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
|                                                                              | GI                                              | 30,3                                            | 15                                          |                                                 |                                                             |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
| GII                                                                          | 36,4                                            | 25                                              |                                             |                                                 |                                                             |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
| GIII                                                                         | 18,2                                            | 50                                              |                                             |                                                 |                                                             |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
| GIV                                                                          | 3                                               | 5                                               |                                             |                                                 |                                                             |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
| Ivaldi (58)<br>1 año                                                         | GI: 7,4 (8/108)<br>GII: 4,6 (5/108)             | ---                                             | GI: 28,7(31/108)<br>GII: 7,4 (8/108)        | ---                                             | ---                                                         | ---                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
| RIO como monoterapia<br>(RIO)                                                | Engel (65)<br>TARGIT-A<br>4,3 años              | ---                                             | ---                                         | ---                                             | RIO: 65 (11/17)**<br>RIO+EBRT: 60 (6/10)<br>WBRT: 19 (4/21) | ---                                                             | RIO: 88 (15/17) *<br>RIO+EBRT: 80% (8/10)<br>WBRT: 95% (20/21)                                                                                                                                                                              |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
|                                                                              | Rivera (66)<br>TARGIT-A<br>4 años               | ---                                             | ---                                         | RIO: 42,9 (6)<br>WBRT: 62,5 (10)                | RIO: 42,9 (6)<br>WBRT: 25 (4)                               | RIO: 50 (7)<br>WBRT: 62,5 (10)                                  | ---                                                                                                                                                                                                                                         |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
|                                                                              | Sperk (64)<br>TARGIT-A<br>(LENT-SOMA)<br>3 años | Grado 0-IV: **<br>Brazo A: 5,8<br>Brazo B: 17,7 | Grado II: *<br>Brazo A: 5,6<br>Brazo B: 7,7 | Grado 0-IV: *<br>Brazo A: 40,9<br>Brazo B: 25,5 | ---                                                         | ---                                                             | ---                                                                                                                                                                                                                                         |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
|                                                                              | Carvalho (73)<br>2 años                         | ---                                             | ---                                         | ELIOT: 47(14/30)<br>WBRT: 23 (7/30)             | ELIOT: 60 (18/30)<br>WBRT: 47 (14/30)                       | ELIOT: 33,3 (10/30)<br>WBRT: 13,3 (4/30)                        | ---                                                                                                                                                                                                                                         |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |
| (*) Diferencia no significativa p>0,05; (**) diferencia significativa p<0,05 |                                                 |                                                 |                                             |                                                 |                                                             |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |  |      |      |    |      |    |     |      |    |      |      |    |     |   |   |

## 4.6 Resultados cosméticos

- RIO como refuerzo

Kraus (55) es el único que informa sobre los resultados cosméticos, obteniendo resultados buenos y excelentes más del 90% (tabla 21). Utiliza el criterio de un único médico que otorga una puntuación de 1 a 4, y tras un seguimiento de 4-6 meses nadie obtiene la peor puntuación.

- RIO como monoterapia

En cuanto a los estudios que analizan la utilización de la RIO como sustituto de la política convencional de radiación, tan sólo 3 estudios indican los resultados cosméticos, siendo en general de buenos a excelentes (tabla 21). En el estudio de Zhou, el equipo de cirugía, cirugía plástica y radio oncológicos evalúan los resultados cosméticos al año de finalizar el tratamiento encontrando diferencias significativas a favor de la RIOe (69).

Maluta (68) utiliza un sistema de gradación (75) cuya puntuación oscila entre 0 (sin efectos) y 3 (efectos severos) y en el que se analiza la asimetría (1/3 del volumen de la mama), el edema (50% del volumen de la mama), la decoloración, los cambios en el contorno (1/3 de la mama) y la prominencia de la cicatriz. Únicamente encuentra cambios en la simetría, especialmente de grado 2, al final del primer año. Petit (72) utiliza una escala que arbitrariamente divide en 3 grupos: malo (0-3), aceptable (5-6) y bueno-excelente (7-10). La sensibilidad, medida como la sensación al contacto de la areola con un papel comparada con la opuesta, obtuvo los peores resultados (media 2), aunque el 15% recuperó alguna al cabo de 1 año. El 20% experimentó una ligera despigmentación de la areola, y el resto de variables (coloración, radio distrofia y simetría) obtuvo una valoración buena-excelente. El 78% presentó resultados excelentes, encontrando resultados similares con la prótesis definitiva sin encontrar diferencias entre la administración inmediata de ELIOT o el retraso de la radiación.

Tabla 21: Resultados cosméticos

| Estudio, Tratamiento         |                  | Resultados cosméticos |                    |                    |                    |
|------------------------------|------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| RIO como refuerzo (RIO+EBRT) | Kraus 2006 (55)  |                       | RIO                | WBRT               |                    |
|                              |                  | 1: Excelente          | 32% (25/78)        | 51% (27/53)        |                    |
|                              |                  | 2: Bueno              | 59% (46/78)        | 45% (24/53)        |                    |
|                              |                  | 3: Aceptable          | 9% (7/78)          | 4% (2/53)          |                    |
|                              |                  | 4: Pobre              | 0                  | 0                  |                    |
| RIO monoterapia (RIO)        | Zhou 2012 (69)   |                       | RIOe               | WBRT               |                    |
|                              |                  | Excelente             | 89,8%              | 75%                |                    |
|                              |                  | Bueno                 | (53/59)            | (42/56)            |                    |
|                              |                  | Aceptable             | 10%                | 25%                |                    |
|                              |                  | Pobre                 | (6/59)             | (14/56)            |                    |
|                              | Maluta 2012 (68) | Asimetría             | 6 meses            | 12 meses           | 24 meses           |
|                              |                  | 0                     | 60,2%<br>(136/226) | 60,2%<br>(136/226) | 60,2%<br>(136/226) |
|                              |                  | 1                     | 0%                 | 0%                 | 6,6%<br>(15/226)   |
|                              |                  | 2<br>(≤1/3 vol.)      | 31,4%<br>(71/226)  | 31,4%<br>(71/226)  | 25,6%<br>(58/226)  |
|                              |                  | 3<br>(>1/3 vol.)      | 8,4%<br>(19/226)   | 8,4%<br>(19/226)   | 7,5%<br>(17/226)   |
|                              |                  |                       |                    |                    |                    |
|                              | Petit 2009 (72)  |                       | Cirujano           | Paciente           |                    |
|                              |                  | Excelente -Bueno      | 78% (323/414)      | 76,8% (318/414)    |                    |
|                              |                  | Aceptable             | 15,2% (63/414)     | 19,5% (81/414)     |                    |
|                              |                  | Malo                  | 1,6% (7/414)       | 3,62% (15/414)     |                    |

4.7 Calidad de vida

Encuestas sobre calidad de vida fueron aportadas por un estudio en el que se analizan los efectos de la radiación sobre mujeres con cáncer de mama inicial tratadas dentro y fuera del ensayo TARGIT-A (62). Utilizan dos cuestionarios validados de EORTC (QLQ-C30 y QLQ-BR23) y 4 subescalas (HADS, FACT-F, RSES y BIS) obteniendo una tasa de respuesta entre el 96% y el 99%. El análisis por intención de tratar encontró que las pacientes tratadas únicamente con RIO presentaron mayor actividad diaria y profesional, menor dolor general y menos síntomas en la mama y el brazo que las tratadas con un refuerzo de RIO o de forma convencional (con o sin sobreimpresión), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tampoco encuentran diferencias con respecto al estado de salud general, ansiedad y depresión, fatiga, autoestima e imagen corporal.

Andersen realiza una encuesta sobre el desarrollo del dolor persistente en pacientes tratadas dentro del ensayo TARGIT-A, obteniendo una tasa de respuesta del 98%. En la mayoría de las pacientes la intensidad del dolor fue baja (puntuación 3 sobre 10) sin diferencias en cuanto a la intensidad o localización (mama, pared torácica, axila o brazo). Las pacientes tratadas con WBRT refirieron mayor frecuencia de dolor (diaria o 1-3 días por semana) y las tratadas con RIO más dolor fuera del área tratada aunque ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa, lo que sugiere que el tratamiento con RIO no modifica el riesgo de desarrollar dolor persistente (63).

## 4.8 Resultados de los proyectos en marcha

Actualmente se encuentran activos 13 proyectos de investigación, 9 de ellos en fase de reclutamiento y 5 completados, a la espera de la publicación de sus resultados. Se investiga el uso de la RIO en el tratamiento de los estadios iniciales operables del cáncer de mama tras la intervención quirúrgica siendo administrada como refuerzo del tratamiento convencional de radiación (WBRT) o como sustituto. Tan sólo uno de ellos es un ensayo clínico (TARGIT-B) que investiga la sobreimpresión de RIO en el tratamiento de mujeres de alto riesgo de recurrencia local. El resto de investigaciones son de diseño observacional y descriptivo. Dichos proyectos de investigación se encuentran resumidos en el anexo G.

En noviembre del año 2000, el grupo EIO de Milán, inició un ensayo aleatorio (estudio fase III) llamado “ELIOT” en mujeres de más de 48 años de edad con tumores unifocales invasivos de mama de menos de 2,5 cm de diámetro, en el que se compara la administración de única dosis de 21Gy de RIOe con la administración convencional de radiación externa sobre toda la mama (50 Gy WBRT) durante 5 semanas y seguida de un refuerzo externo de 10Gy. En ambos brazos se realizó cuadrantectomía y se insertó un disco metálico protector bajo la glándula para proteger la pared torácica. Las pacientes con carcinoma ductal invasivo y carcinoma lobular también se incluyeron en el ensayo. En noviembre de 2007, se habían reclutado 1297 pacientes, de las que 649 recibieron radiación convencional y 648 ELIOT, estando a la espera de la publicación de los resultados. No se localizó el identificador de este ensayo y tampoco fue recuperado de las bases de datos sobre ensayos clínicos consultadas.

Sin embargo, se dispone de los resultados de diversos grupos de pacientes tratados con ELIOT fuera de este ensayo clínico: 590 pacientes (seguimiento medio de 20 meses; rango 4-57 años)(76), 1246 pacientes (77) y

1822 pacientes (seguimiento medio de 36 meses) (71). Estas pacientes, no sometidas a los estrictos criterios de inclusión el ensayo, mostraron una tasa de IBRT del 1%, 4,5% y 3,6% respectivamente y una tasa de recurrencia local del 0,5%, 2,4% y 2,3%. Leonardi informa que al agrupar a las 1822 pacientes en función de las recomendaciones ASTRO y GEC-ESTRO para ser candidatas adecuadas a ser tratadas fuera de ensayos clínicos, indica una tasa de IBRT a 5 años para los diferentes grupos adecuados, precaución y contraindicado del 1,5%, 4,4% y 8,8% respectivamente con las recomendaciones ASTRO ( $p=0,0003$ ) y del 1,9%, 7,4% y 7,7% con las GEC-ESTRO ( $p=0,001$ )(78, 79).

# 5 Discusión

## 5.1 Metodología y limitaciones de los estudios

El estudio más relevante, por diseño metodológico y tamaño muestral, es el ensayo clínico TARGIT-A (52), clasificado de nivel II en la escala de calidad de la evidencia de la NHMRC (anexo D). El resto de estudios incluidos en esta revisión son de carácter observacional y descriptivo (nivel III-IV), siendo escasos los estudios independientes de diseño prospectivo. Por número de pacientes destacan, además del ECA, el estudio de Fastner et al. (59) en el apartado de la RIO como refuerzo y los de Veronesi (71) y Petit (72) en el de la RIO como monoterapia.

En la evaluación global de los estudios se ha observado una importante variabilidad en los criterios de selección de las pacientes, en la administración del tratamiento adyuvante (quimioterapia, terapia hormonal) o en la medición de las variables resultado, lo que ha hecho difícil la comparación de los resultados y la formulación de conclusiones firmes.

### **Consideraciones acerca del ensayo clínico TARGIT-A**

Como ya se ha comentado previamente, el TARGIT-A (60) es un ensayo clínico aleatorio de carácter multicéntrico internacional en el que se aleatorizaron más de 2000 mujeres para recibir una única dosis de RIO en el lecho del tumor o radiación externa (WBRT) en toda la mama. La proporción de pacientes procedentes de cada centro fue bastante variable (entre el 26% de Alemania y el 1% de Canadá), si bien, ambos grupos de estudio fueron comparables en todas las características relevantes. Aunque el método de aleatorización se realizó de manera informática en una oficina central independiente y asignando una proporción 1:1, no existió enmascaramiento sobre la asignación del tratamiento, aunque los centros no tuvieron acceso a los datos de otros.

A pesar de que una vez iniciado el ensayo no se produjo ningún cambio en el protocolo, para fomentar la participación en el ensayo se permitió que cada centro fuese más restrictivo con los criterios de inclusión y a una política de administración de la WBRT en ambos grupos cuando fuese necesario, lo que podría sesgar los resultados. Estos datos no se reflejaron en el estudio, pero un análisis sobre la política de tratamiento de 24 centros participantes

sobre el 75% de las pacientes aleatorizadas hasta 2009 indica una escasa modificación del protocolo por parte de los investigadores (80).

Debido a presentar criterios de riesgo en el examen patológico, hasta un 15% de las pacientes asignadas al grupo intervención necesitó radioterapia adicional externa, y dado que los resultados se presentaron de forma conjunta, el impacto de la administración exclusiva de la RIO podría estar sobrevalorado por el efecto de la WBRT posterior. Sperk, al comparar 109 mujeres de este ensayo con 196 pacientes tratadas con un refuerzo intraoperatorio de 20Gy y radiación externa (controles), obtiene peores resultados de recurrencia, metástasis y supervivencia global en las pacientes tratadas con el refuerzo intraoperatorio fuera del ensayo (64), apoyando los resultados del ensayo de la administración exclusiva de la RIO en pacientes seleccionadas.

El periodo de seguimiento medio del ECA fue demasiado breve (25,3 meses), a pesar de que la duración del ensayo fue de 10 años, siendo necesarios periodos de seguimiento muy superiores para poder comparar adecuadamente la RIO con la WBRT. Aunque Alvarado (81) justifica este seguimiento por un reclutamiento exponencial en los últimos 5 años del ensayo, incluyendo 1200 pacientes durante los dos últimos. Por su parte Smith (82) indica que si la distribución de los pacientes en el tiempo fuese uniforme, el periodo de seguimiento medio debería alcanzar los 5 años y que a partir del segundo año de tratamiento se podrían haber producido elevadas pérdidas que sus autores no mencionan ni justifican, lo que limitaría la validez de los resultados, especialmente si las pérdidas se debieron al proceso oncológico. De las 2232 pacientes del ECA, sólo el 19% completa el seguimiento a 4 años indicando que en el cuarto año, con 739 pacientes de riesgo no se produce ninguna recurrencia local (60). Este autor también destaca el inicio de este estudio en fase III sin la publicación previa de los resultados oncológicos y de seguridad a largo plazo correspondientes a la fase II, generando más incertidumbre sobre las conclusiones del ensayo (82). Aunque otros autores mencionan que los estudios en fase II administran una dosis de RIO de 20Gy, en éstos la RIO se utiliza en la modalidad de refuerzo y no como monoterapia, por lo que sus resultados no serían aplicables (52, 81).

Autores en defensa del ensayo argumentan que a pesar de ser necesario un periodo de seguimiento superior para confirmar los resultados preliminares (81), una definición de los subtipos de cáncer que responden mejor al tratamiento (83) y de que la RIO obtiene una tasa de recurrencias ligeramente superior (aunque no significativa) a la de la radioterapia convencional externa, su eficacia y toxicidad local comparable ésta, apoyando

su uso como alternativa, ya que con la RIO obtienen resultados similares de eficacia pero de forma más eficiente, cómoda y menos invasiva.

### **Consideraciones acerca del resto de los estudios**

Entre las limitaciones observadas en el resto de estudios cabe destacar en primer lugar la posible duplicidad de datos. Así, los estudios que analizan de forma retrospectiva subpoblaciones del ensayo TARGIT-A (62-66) podrían haber incluido parte de las mismas pacientes. Otra limitación sería las importantes diferencias observadas en algunos casos entre las pacientes elegibles y las finalmente incluidas y que podrían sobreestimar los resultados. En el apartado que evalúa la asociación de la RIO al tratamiento convencional destacan tres estudios que únicamente incluyen al 46% (53), 62% (57) y 63% (56) de las pacientes elegibles y en el apartado de uso exclusivo de la RIO, un estudio que únicamente incluye al 65% (71).

El tiempo de seguimiento de los estudios podría ser insuficiente para emitir conclusiones firmes acerca de si la radioterapia intraoperatoria, sola o asociada a la radiación convencional, es eficaz, segura y comparable con el actual tratamiento estándar. De entre los estudios que analizan la asociación de la RIO a la WBRT, sólo dos series de casos presentaron un seguimiento  $\geq 5$  años (52, 59), oscilando el resto entre los 2 y 4 años (53, 56, 57) o incluso menos de un año (55, 58), aunque este último se debió a que se centró en analizar la toxicidad aguda del procedimiento. En el caso de los estudios que analizaron la utilización exclusiva de la RIO, el máximo periodo de seguimiento alcanzado fue de 3-4 años (70) y el menor de uno (67). Además, en seis estudios se produjeron pérdidas de seguimiento entre el 3% y 17%, sin que en ningún caso se especificasen las causas.

Aunque se incluyeron todos aquellos estudios publicados en inglés, francés, castellano, portugués e italiano, en la revisión manual de la bibliografía se localizó una revisión publicada en alemán que podría tener alguna información complementaria (84).

Por último, podrían existir potenciales conflictos de interés, ya que seis estudios declararon haber sido financiados en parte por la empresa fabricante (52, 57, 62, 64, 71, 72).

## Acerca de los criterios de selección de las pacientes

Los criterios de inclusión de las pacientes de los estudios fueron:

- » Características clínicas e histológicas (tras el diagnóstico y estadije): edad ( $\geq 45$ -50 años), estadio (principalmente I-II), grado (1-2), tamaño del tumor (diámetro máximo 3 cm), localización del tumor y viabilidad de la técnica.
- » Datos del examen patológico (durante la cirugía tras la escisión): histología invasiva (exclusión de la enfermedad multicéntrica o multifocal), márgenes de resección (principalmente negativos) y afectación de los ganglios linfáticos (mayoritariamente negativos).

A pesar de que en los estudios incluidos en esta revisión no se establecieron limitaciones en cuanto a la edad, histología o estadio de la enfermedad, una característica común es que las pacientes incluidas fueron de un bajo perfil de riesgo. Así, la media de edad de las pacientes en los estudios incluidos osciló entre los 57 y los 63 años, aproximándose a la edad de riesgo indicada en los registros (4, 8). En general, en la mujer postmenopáusica es más frecuente la presencia de células tumorales con receptores hormonales positivos que presentan mejor respuesta al tratamiento adyuvante que cuando son negativos. Sin embargo, varios estudios incluyeron mujeres premenopáusicas (58, 69, 70, 72) en las que sería razonable pensar en obtener peores resultados y que sin embargo, obtuvieron resultados similares de eficacia. Respecto a la histología, el cáncer fue mayoritariamente de tipo invasivo ductal. No se incluyeron pacientes de estadio 4 y fueron pocas las de estadio 3, excepto un estudio que incluyó un 28% (52). Aunque tampoco se establecieron requisitos estrictos sobre el estado de los ganglios linfáticos o el tamaño o grado tumoral, se observaron ciertas diferencias entre los estudios que administraron la RIO como monoterapia o como refuerzo: mayor proporción de pacientes con tumores menores de 2 cm (86% vs 68%), con ganglios negativos (78% vs 67%) y menor proporción de tumores de estadio 3 (15% vs 25%). De esta manera, al incluir mayor número de pacientes con mejor pronóstico, la RIO como monoterapia obtuvo mejores resultados.

Parece existir una importante diferencia entre el porcentaje de mujeres con cáncer de mama que son seleccionadas para RIO, inicialmente y durante la cirugía, y que finalmente la reciben, como lo muestra el estudio de Guenzi et al. (85) en el que únicamente el 43% de las pacientes inicialmente seleccionadas recibieron RIO.

Debido a ello y a la creciente utilización de las técnicas de APBI para el tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de mama, la *American Society*

for Radiation Oncology (ASTRO) (86) y el *Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (GEC-ESTRO) (33) establecieron una serie de recomendaciones sobre aquellos grupos de pacientes en los que sería aconsejable utilizar APBI, en los que estaría contraindicado o en aquellos en los que debería aplicarse con precaución (anexo B).

De todas formas, estas recomendaciones no son aplicables a la RIO ya que, habitualmente, el examen patológico y molecular del tumor no está disponible antes de administrar la RIO. Leonardi et al. (79) estratificaron 1822 pacientes radiadas exclusivamente con 21Gy (71) en las categorías de GEC-ESTRO. Para estos autores, estos criterios permiten la selección de “candidatas adecuadas” para las que la RIO sería una opción aceptable y con baja tasa de recurrencia local, pero no diferencian entre las “posibles candidatas” y las “contraindicadas” ya que la tasa de fracaso es similar pero la supervivencia no difiere significativamente de las candidatas adecuadas (tabla 22). Mediante regresión de Cox se observa que el incremento del riesgo de recurrencia está significativamente asociado a la edad (<50 años), al tamaño tumoral (>2 cm), a la presencia de invasión linfovascular, a la enfermedad multicéntrica y a los ganglios positivos.

Aplicando los criterios ASTRO (78) se observa una buena correspondencia entre los resultados del estudio de Veronesi y los grupos propuestos, lo que indicaría que estos criterios identifican adecuadamente las pacientes en las que la RIO puede ser una alternativa efectiva y en las que estaría contraindicado a diferencia del anterior. Mediante regresión de Cox se identifica la edad (<50 años), la invasión linfovascular difusa (detectada en dos o más bloques), la afectación ganglionar extensa y el grado tumoral elevado como los factores pronósticos más relevantes de recidiva local (IBR), coincidiendo con el caso anterior. Comparando ambas recomendaciones, los criterios GEC-ESTRO clasifican de riesgo bajo un mayor porcentaje de pacientes que los ASTRO y presentan una menor proporción de pacientes no clasificadas (tabla 22).

**Tabla 22: Aplicación de las recomendaciones GEC-ESTRO y ASTRO**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Candidatas adecuadas<br>(riesgo bajo) |       | Posibles candidatas<br>(riesgo intermedio) |       | Contraindicadas<br>(riesgo alto) |       | No clasificadas |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------|----------------------------------|-------|-----------------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | GEC-ESTRO                             | ASTRO | GEC-ESTRO                                  | ASTRO | GEC-ESTRO                        | ASTRO | GEC-ESTRO       | ASTRO |
| % Pac                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 31,4                                  | 16,1  | 25,7                                       | 38,0  | 42,1                             | 44,5  | 0,38            | 1,4   |
| IBR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,9%                                  | 1,5%  | 7,4%                                       | 4,4%  | 7,7%                             | 8,8%  | -----           |       |
| DM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1,4%                                  | 1,5%  | 1,7%                                       | 1,7%  | 3,9%                             | 3,9%  |                 |       |
| SG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 98,6%                                 | 98,6% | 97,0%                                      | 97,5% | 94,4%                            | 95,2% |                 |       |
| SLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 90,8%                                 | 91,6% | 85,9%                                      | 88,0% | 81,5%                            | 80,8% |                 |       |
| % pac: porcentaje de pacientes clasificadas; IBR: recurrencia ipsilateral a 5 años (p=0,001 GEC-ESTRO) (p=0,003 ASTRO); DM: metástasis a distancia (p=0,016 GEC-ESTRO) (p=0,047 ASTRO); SG: supervivencia global (p=0,004 GEC-ESTRO) (p=0,039 ASTRO); SLE: supervivencia libre de enfermedad (p=0,004 GEC-ESTRO) (p=0,0005 ASTRO) |                                       |       |                                            |       |                                  |       |                 |       |

## 5.2 Discusión de la eficacia/efectividad

La efectividad de la RIO como tratamiento adyuvante o como alternativa al tratamiento convencional se evaluó en términos de recurrencia, supervivencia, resultados cosméticos y calidad de vida.

### 5.2.1 Recurrencias y supervivencia

Las tasas de recurrencia de los estudios se presentaron tanto crudas como calculadas por el método actuarial, por lo que no siempre fueron comparables. Éstas fueron en general bajas y en algún caso inferior al 1,5% a 2-5 años con ambas modalidades de tratamiento (57, 59, 68, 72).

Para la mayoría de las mujeres con cáncer de mama inicial (estadio I-II), la cirugía conservadora seguida de radioterapia resulta igual de eficaz que la mastectomía, por lo que se considera el tratamiento de elección (“gold standard”), y las tasas de supervivencia de las mujeres que reciben ambos tratamientos son similares (19).

- RIO como refuerzo

La RIO como sustituta del refuerzo convencional de radiación muestra una tasa de recidiva y metástasis a cinco años entre el 1,3% y el 6,5% (56, 57) y entre el 1,7% y el 5,5% (52, 57), respectivamente. La mayoría de las recidivas se localizaron a nivel local, siendo como máximo del 3% e indicando un estudio (un elevado riesgo en mujeres menores de 50 años) (52).

Las principales ventajas de la técnica de RIO son la localización exacta del refuerzo de radiación sobre el lecho tumoral y el momento del tratamiento, lo que ejercería un gran impacto sobre el microentorno del tumor. Ello explicaría el elevado control local de la enfermedad (87), ya que al reducir el intervalo de tiempo entre la cirugía y la radiación se reduciría el riesgo de recidiva local (88).

El inicio de la radioterapia externa convencional suele depender de diversos factores como la disponibilidad del servicio, el tiempo de recuperación tras la cirugía y la administración de tratamientos adyuvantes. Por ejemplo, si la paciente está siendo tratada con quimioterapia, normalmente se retrasa la radiación hasta que la quimioterapia finaliza pero, si no recibe quimioterapia la radioterapia normalmente comienza tras la cirugía.

La administración de un refuerzo de RIO en el mismo acto quirúrgico que la extirpación del tumor elimina el intervalo de tiempo existente entre la cirugía y la administración del primer tratamiento radioterápico, por lo que la inmediatez del tratamiento podría tener un efecto beneficioso en la prevención del desarrollo de metástasis (89). El intervalo de tiempo entre la intervención (cirugía conservadora y la RIO) y la administración de la radiación externa, fue recopilado por tres estudios (57-59). Aunque no existe un criterio definido sobre el intervalo de tiempo óptimo, se considera que si es demasiado amplio existiría mayor probabilidad de recidiva y si es demasiado breve, aumentaría el riesgo de complicaciones (36). Aunque algunos estudios no encontraron una asociación entre la prolongación del intervalo de tiempo entre la administración de la RIO y la EBRT y el fracaso local (59), otros sugieren que intervalos superiores a 9 semanas se asociarían con un aumento del riesgo de muerte y que retrasos de 20-26 semanas reducirían de forma significativa la supervivencia (90). En esta revisión, dos estudios tuvieron un intervalo medio de tiempo superior a 30 días (entre 36 y 96 días), con una incidencia de metástasis a distancia a los 5 años entre 5,4%-9,9% y de recurrencias locales del 1,5% (57, 59), mientras que otro estudio con un intervalo medio de 22 días obtuvo al año un 2,5% de metástasis a distancia y ninguna recurrencia local (58).

La eficacia del refuerzo convencional de radiación ha sido probada en numerosos ensayos clínicos, como el de la EORTC “boost vs no boost” (26) o el START-B (91), con resultados a 5, 6 y 10 años (tabla 23). Los obtenidos con la RIO a primera vista parecen acordes a los obtenidos en estos ensayos, con una proporción de pacientes con ganglios positivos superior a la que presentan los ensayos (27%-30% con RIO vs 21% EORTC, 23% START-B) (52, 56, 57)). Sin embargo, la falta de comparabilidad en cuanto a las características de las pacientes, periodo de estudio, protocolo de tratamiento o tiempo de seguimiento, además de la inexistencia de ensayos clínicos aleatorios que avalen la mayor efectividad de la RIO frente a la radioterapia externa convencional y la falta de rigor metodológico presentado por los estudios, no permite establecer conclusiones específicas sobre su posible utilización como sustituto del refuerzo externo de radiación convencional.

**Tabla 23: Resultados de los ensayos EORTC “boost vs no boost” y START-B y de los estudios de la RIO**

|                                                                         | EORTC                                                           |                                        | START-B                        |                         | RIO                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | No boost<br>(50Gy)<br>2Gy/fracc                                 | Boost<br>(50Gy+16Gy)<br>electro/iridio | 50Gy+10Gy<br>(25 fracc)        | 40Gy+10Gy<br>(14 fracc) | 20Gy+45-50Gy                                                                      |
| Estadio                                                                 | T1-2 N0-1 M0                                                    |                                        | T1-3 N0-1 M0                   |                         | T1-3 N0-3 M0                                                                      |
| Caract                                                                  | 1989-1996<br><70 años<br>Rayos X alta energía o<br>tele-cobalto |                                        | 1999-2001<br>>18 años<br>----- |                         | 1998-2008<br>>55 años media<br>Rayos x baja energía (20Gy) o<br>electrones (12Gy) |
| IBR                                                                     | 10,2% 10 años                                                   | 4,1% 5 años<br>6,2% 10 años            | 3,2% 6 años                    | 2,6% 6 años             | 1,3%-6,5% 5 años                                                                  |
| DM                                                                      | 16,1% 10 años                                                   |                                        | 11,0% 6 años                   | 7,8% 6 años             | 1,7%-5,5% 5 años                                                                  |
| SG                                                                      | 91% 5 años<br>82% 10 años                                       |                                        | ---                            | ---                     | 87%-91% 5 años<br>91% 7 años                                                      |
| IBR: recurrencias; DM: metástasis a distancia; SG: supervivencia global |                                                                 |                                        |                                |                         |                                                                                   |

Los estadios iniciales de la enfermedad parecen ser los más beneficiados en cuanto a control local. Aunque en los estudios donde no se estableció ningún tipo de restricción en cuanto al tipo de tumor, estadio, estado de receptores hormonales o ganglios afectados se observó una incidencia de recurrencias locales y metástasis a 3 y 5 años similar, es preciso decir que en ellos más del 95% de las pacientes eran de estadios T1-T2 (51, 52, 59). Ningún estudio analizó el impacto de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama recidivante o metastásico.

Tan sólo tres estudios aportan datos en relación a la supervivencia (56, 57, 59), siendo del 87%-91% a los 5-7 años. Estos resultados son similares a los datos de los registros internacionales (89% a 5 años) (8) y a los del ensayo de la EORTC “boost vs no boost” (26). Las pequeñas diferencias pueden deberse a la baja calidad de los estudios, al breve periodo de seguimiento y al escaso tamaño muestral, además de la diferencias en función de la raza, ya que para el mismo corte de edad (>50 años), la supervivencia a los 5 años en la raza blanca es un 12% superior a la negra (8). A pesar de ello, no se observa que la RIO mejore de forma significativa la supervivencia; siendo necesarios estudios de mayor calidad para su confirmación.

- RIO como monoterapia

Tras 4 años de seguimiento, el ensayo clínico TARGIT-A obtuvo mayor proporción de recurrencias locales en las pacientes tratadas con RIO que el tratamiento convencional, aunque sin que las diferencias fuesen estadísticamente significativas (60).

A pesar de que todos los estudios con grupo de comparación obtienen mayor tasa de recurrencias en las pacientes tratadas con RIO, las diferencias nunca fueron significativas. Por otra parte, al comparar los resultados del ensayo TARGIT-A con el tratamiento convencional utilizado en los ensayos EORTC (26) y START-B (91), la RIO parece presentar mejores resultados de recurrencia (tabla 24), si bien las diferencias en el protocolo de tratamiento, características de las pacientes o periodo de seguimiento no permite la comparabilidad de los resultados. Además la mejora de las técnicas de delineación de la cavidad tumoral, la evolución del protocolo del tratamiento adyuvante o las diferencias en cuanto a la radiación administrada (dosis, energía) podría explicar gran parte de estas diferencias, desconociendo en qué medida los resultados incluidos proporcionan una información válida y aplicable.

**Tabla 24: Resultados de los ensayos EORTC, START-B y TARGIT-A**

|                                                                                                                                            | EORTC                     |                             | START-B      |             | TARGIT-A        |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------|-------------|-----------------|---------------------|
|                                                                                                                                            | No boost<br>50Gy          | Boost<br>50Gy + 16Gy        | 50Gy + 10Gy  | 40Gy + 10Gy | 20Gy            | 56Gy +/-<br>10-16Gy |
| IBR                                                                                                                                        | 10,2% 10 años             | 4,1% 5 años<br>6,2% 10 años | 3,2% 6 años  | 2,6% 6 años | 1,22% 4 años    | 0,95% 4 años        |
| DM                                                                                                                                         | 16,1% 10 años             |                             | 11,0% 6 años | 7,8% 6 años | 2,75% 3,5 años* | ---                 |
| SG                                                                                                                                         | 91% 5 años<br>82% 10 años |                             | ---          | ---         | 100% 3 años*    | ---                 |
| IBR: recurrencias; DM: metástasis a distancia; SG: supervivencia global<br>(*) Resultados procedentes del 4,8% de los pacientes del ensayo |                           |                             |              |             |                 |                     |

Hasta el momento sólo se dispone de los resultados preliminares de un único ECA (TARGIT-A) con diversas limitaciones, comentadas anteriormente, que no aclaran completamente la incertidumbre existente. Por otra parte, el *European Institute of Oncology de Milán* ha realizado otro ECA, conocido como ELIOT, en el que compara la RIOe con la radioterapia externa convencional en más de 1200 mujeres. Por el momento no se dispone de la publicación completa de sus resultados, únicamente los presentados en mayo del 2012 en el congreso GEC-ESTRO, que indican que las pacientes

tratadas RIOe presentaron un incremento significativo del riesgo de recurrencias (92), lo que añade más dudas sobre la sustitución de la radioterapia externa convencional por la administración de una única dosis de RIO.

En el ensayo ELIOT se extirpa mayor cantidad de tejido mamario (cuadrantectomía) que con TARGIT-A y el volumen que recibe la radiación es mayor ya que incluye el lecho quirúrgico y un margen de 2-3 cm por lo que sería previsible obtener mejores resultados que con TARGIT. Sin embargo un estudio observacional anterior en 1822 mujeres sometidas a RIOe (71) mostró una incidencia de recurrencias del 7,5% a 10 años, superior a la de la radioterapia externa convencional y a la de TARGIT-A.

Las recidivas locales presentan un tiempo medio de recurrencia próximo a 4 años y las distantes de 7 años (93). En el ECA TARGIT-A, como se comentó anteriormente, las recidivas aparecen a los 2 años de seguimiento y sólo el 19% de las pacientes completan los 4 años de seguimiento, mientras que en ELIOT aparecen a los 2,4 años de media, por lo que se considera que el tiempo seguimiento podría ser insuficiente.

El estudio de Intra et al. (70) es el único que incluye mujeres con cáncer de mama primario radiadas previamente y sometidas a cirugía conservadora y RIO. Tras un seguimiento de 4 años observa una tasa de recurrencia local del 9% y de metástasis del 7%, siendo las más altas de todos los estudios incluidos, posiblemente debido al escaso tamaño muestral.

Alrededor del 20%-25% de las pacientes con cáncer de mama precisan mastectomía, donde la extirpación del complejo areola-pezones (NAC) incrementa la sensación de mutilación. Para disminuir el impacto psicológico se ha propuesto preservar el NAC y administrar una dosis de RIO para reducir el riesgo de recidivas (94). A pesar de que se considera que la preservación del NAC aumenta el riesgo de recurrencias, Petit et al. obtienen una incidencia de recurrencia local similar a la mastectomía (72), sin embargo no existen ensayos clínicos aleatorios que confirmen su eficacia.

Una única serie de casos (71) recoge la supervivencia como variable de resultado, siendo del 89% a los 10 años similar a la de los registros internacionales (8). Aunque el ensayo TARGIT-A no registró datos de supervivencia, un estudio de una subpoblación de éste observó mayor supervivencia en las pacientes tratadas con RIO aunque con un seguimiento de 3 años y evaluando sólo una muestra no representativa del ensayo (5%) (64). En definitiva, los resultados sugieren que la RIO no produce una mejora sig-

nificativa de la supervivencia, siendo necesario realizar estudios de mayor calidad para confirmarlo.

### 5.2.2 Resultados cosméticos

- RIO como refuerzo

Un único estudio con escaso seguimiento y tamaño muestral informó de esta variable (55), y a pesar de que un alto porcentaje de pacientes obtienen resultados de buenos a excelentes, la RIO no mejora los resultados del tratamiento convencional.

Se ha demostrado que dosis elevadas de radiación se asocian con peores resultados cosméticos (95), sin embargo, con la RIO utilizando dosis elevadas de radiación se obtienen resultados buenos y/o excelentes en un alto porcentaje de pacientes (26, 55). Esto podría deberse a la excelente delimitación de la cavidad tumoral y homogeneidad de la dosis, que se atenúa rápidamente al incrementar la profundidad en el tejido y a la menor radiación de la piel, ya que se administra directamente sobre el lecho quirúrgico. También se han descrito como factores predictores de peores resultados cosméticos, la localización del tumor primario en cuadrantes inferiores de la mama, el volumen de escisión, el hematoma y/o infección y el estadio II (26). Con la RIO, el volumen de tejido mamario que se extirpa es pequeño, ya que generalmente se realiza una escisión local o lumpectomía, por lo que a priori se asociaría con menor número de complicaciones inherentes a la cirugía, características que podrían impactar positivamente en los resultados. Sin embargo, estos resultados no mejoran los del tratamiento convencional y como se comentó anteriormente la escasa calidad de la evidencia de los estudios recuperados y la falta de ensayos clínicos aleatorios limitan seriamente la validez de los mismos.

- RIO como monoterapia

Los resultados cosméticos de la aplicación de la RIO como monoterapia suelen ser buenos o excelentes en un porcentaje muy elevado de pacientes de bajo riesgo. A pesar de que fueron escasos los estudios que recogieron estas variables y la heterogeneidad en su medida (68, 69, 72), los resultados globales resultaron satisfactorios y la técnica fue bien valorada por las pacientes, encontrando diferencias significativas a favor de la RIO en un estudio (69).

Alrededor del 30% de las pacientes sometidas a radiación externa experimentan cambios moderados en la apariencia de la mama y no más de un 3% cambios severos, relacionando las menores incidencias con las menores dosis de radiación (91). Con la RIO, utilizando una dosis de radiación superior, la incidencia de cambios moderados en la asimetría ( $\leq 1/3$  del volumen) desarrollados al año es similar a la radiación externa y disminuye con el tiempo, mientras que los cambios graves de la asimetría, aunque también disminuyen con el tiempo, son superiores a la radiación convencional (68).

La edad avanzada parece no ser un factor limitante de la técnica, habiéndose obtenido excelentes resultados a los 6 meses del tratamiento (96).

Características que explicarían los excelentes resultados cosméticos obtenidos serían la excelente delineación de la cavidad tumoral, al realizarse bajo inspección visual directa en lugar de las técnicas de aproximación, la homogeneidad de la dosis, la exclusión del campo de radiación de estructuras sensibles y la menor radiación de la piel. Sin embargo, al igual que con la RIO utilizada como refuerzo, la baja calidad de los estudios no permite establecer conclusiones sólidas al respecto.

### 5.2.3 Calidad de vida

Sólo un estudio aporta datos sobre calidad de vida (62), observando que ciertos parámetros, como la actividad diaria y la profesional o el desarrollo de síntomas en la mama y el brazo mejoran de forma significativa tras el tratamiento con RIO, en comparación con la radiación externa. Otros parámetros, como la presencia de dolor persistente (63), la autoestima e imagen corporal, la ansiedad y depresión, la fatiga o el estado de salud general son comparables. Debido a que estos resultados proceden de experiencias unicentro y del análisis del 14,5% de las pacientes del ensayo TARGIT-A, sus resultados no son extrapolables ni adecuados para establecer conclusiones.

Otro aspecto a tener en cuenta es el derecho de elección de las pacientes entre las diferentes opciones de tratamiento. En ocasiones, la elección entre la mastectomía y cirugía conservadora con radioterapia externa hacía que las mujeres se decantasen por la primera opción debido al riesgo de recurrencia, la duración de la radioterapia, sus efectos secundarios y el impacto en la calidad de vida (27). Si como alternativa se ofreciese la cirugía con RIO, a juicio de algunos autores cabría la posibilidad de que muchas mujeres prefiriesen la comodidad del tratamiento y la posible reducción de efectos adversos, aunque el riesgo de recidiva fuese algo mayor (81).

## 5.3 Discusión de la seguridad

La seguridad de la técnica, tanto a corto como a largo plazo, se evaluó teniendo en cuenta la aparición de una gran variedad de efectos adversos que, para facilitar su análisis, se englobaron en: presencia de infecciones y úlceras, seromas y hematomas, fibrosis, dolor, edema y linfedema, necrosis grasa y liponecrosis y toxicidad en la piel, que incluye a su vez el desarrollo de telangiectasias, engrosamiento de la piel o retracción. A su vez, en función de su aparición durante el tratamiento, los efectos adversos se clasificaron en agudos o tardíos.

Los criterios utilizados para determinar el grado de intensidad de las complicaciones fueron diversos: sistema RTOG/EORTC (anexo K), SOMA-LENT (anexo L), CTC, resultados mamográficos o escalas propias. Cada sistema analiza diferentes criterios, con mayor o menor exhaustividad, que oscilan entre los 30 incluidos en el RTOG/EORTC a los 152 de SOMA-LENT, lo que dificulta y limita la comparación de los mismos.

El uso terapéutico de la radiación se basa en alcanzar un efecto local sobre las células tumorales sin dañar los tejidos normales, sin embargo en los últimos años se observado un incremento progresivo en la gravedad de los efectos tardíos, lo que podría comprometer los beneficios a largo plazo de la radioterapia postoperatoria (97) y justificaría el amplio desarrollo que las técnicas de radiación han experimentado en los últimos años.

Ninguno de los estudios incluidos valoró la seguridad de la RIO en el tratamiento de las recurrencias locales en pacientes previamente sometidas a cirugía conservadora y radiación externa, ya que en todos los casos las pacientes presentaban tumores primarios en estadios iniciales, razón por la que no se han podido establecer conclusiones al respecto.

La mastectomía suele ser la opción más recomendada para las pacientes que han desarrollado recurrencias secundarias de un tumor primario previamente tratado de manera convencional, ya que la tolerancia de los tejidos normales no permite administrar un segundo tratamiento completo de radioterapia externa sobre la mama debido a las altas dosis de radiación acumulada (38, 98). Por ello, la irradiación previa de la mama es considerada una contraindicación para la administración de la radioterapia externa adyuvante 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 cardíaca o pulmonar, fibrosis o dolor severo (98). Por otra parte, una de las limitaciones de la RIO es que la radiación se administra antes de conocer los resultados del

análisis anatómo-patológico, por lo que las pacientes tratadas con RIO que presenten márgenes quirúrgicos inadecuados podrían precisar radiación externa posterior, incrementando la morbilidad asociada a la radioterapia (37).

Debido al elevado porcentaje de pacientes que desarrollan recurrencias en la periferia del tumor primario (>85%) y al riesgo asociado a la administración de un segundo tratamiento de radioterapia externa, la reirradiación parcial de la mama podría plantearse como alternativa útil en el caso de pacientes que rehúsan realizar mastectomía o en los que es crítico administrar nuevamente radioterapia externa adyuvante, si bien no está exenta de riesgos, por lo que es necesario la realización de estudios de calidad para poder establecer conclusiones al respecto.

### 5.3.1 RIO como refuerzo

- Toxicidad aguda

En general, la toxicidad aguda fue de carácter medio y similar a la de la radiación externa (WBRT). La mayoría de las complicaciones fueron de escasa importancia, resolviéndose en algunos casos con el paso del tiempo, sin embargo no se observa una mejora significativa con respecto a la radioterapia externa. Las complicaciones más frecuentes fueron la induración palpable mostrando frecuencias similares con ambos tratamientos y el edema que fue muy superior tras la WBRT.

La toxicidad perioperatoria (1 mes) desarrollada con la RIO fue mayor que con la del tratamiento convencional, aunque en general fue de escasa importancia y disminuyó o desapareció con el tiempo. La mayor toxicidad se produjo en la piel, al igual que el tratamiento estándar (99), sin embargo el área que recibió el refuerzo intraoperatorio desarrolló menos complicaciones que el resto de cuadrantes que recibieron la radiación externa, lo que sugiere un impacto positivo de la RIO. También destaca la formación de seromas, cuya frecuencia parece similar con ambas terapias, aunque al utilizar la tomografía en lugar de la palpación, la RIO presentó incidencias mucho mayores (54).

Sin embargo, hay que destacar que estos resultados proceden únicamente de dos estudios (55, 58): en uno de ellos, el 30% de las pacientes tratadas con WBRT recibió un refuerzo adicional externo, presentando éstas las toxicidades más altas y, en el otro caso, la medida del seroma tras la RIO se realizó con mayor antelación, lo que podría sesgar los resultados. Aunque no se encontraron diferencias significativas respecto a la edad, estadio, intervalo

de tiempo entre cirugía-WBRT o tratamiento adyuvante, la escasa calidad de los estudios no permite establecer conclusiones firmes.

- Toxicidad tardía

La toxicidad de la técnica a largo plazo fue baja y de poca gravedad. Al igual que en el apartado anterior, estos resultados no representan una mejora significativa de la radioterapia externa, si bien proceden de un reducido número de estudios (53, 56-58) y con un periodo de seguimiento máximo de 5 años, lo que limita la validez y el formulación de conclusiones.

Tanto la cirugía conservadora como la radioterapia externa de la mama producen diversas complicaciones que se resumen en la tabla 25 (19):

**Tabla 25: Efectos adversos inherentes a la cirugía conservadora y a la radioterapia externa**

| Tratamiento                 | Efectos secundarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cirugía conservadora</b> | <p>-Dolor y/o dolor crónico neuropático en la pared torácica, axila y/o brazo que no desaparece con el tiempo y que afecta al 20%-30% de las pacientes.</p> <p>-Inflamación temporal, sensibilidad, tejido cicatricial rígido en el área de la cirugía, infección y sangrado.</p> <p>-Cambios en la forma o simetría de las mamas que se asocia con la proporción de tejido extirpado.</p> <p>-Linfedema (especialmente relacionado con la disección de los ganglios linfáticos axilares) que afecta al 30% de las mujeres sometidas a disección completa y al 3% de las mujeres sometidas a biopsia del ganglio centinela, y cuya probabilidad de aparición aumenta con la administración de radiación tras la cirugía. La radioterapia axilar en pacientes sometidas a disección axilar aumenta el riesgo de edema del brazo de un 13% a un 18% con radioterapia adyuvante (17).</p> <p>-Limitaciones en el movimiento del brazo y hombro o adormecimiento de la piel (tras la disección de los ganglios linfáticos).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Radioterapia externa</b> | <p>-A corto plazo: inflamación y pesadez de la mama, cambios en la coloración de la piel del área tratada (enrojecimiento y sequedad similar a quemaduras solares) y cansancio, que generalmente desaparece o mejora unas semanas después del tratamiento.</p> <p>-Frecuentes: fibrosis, fatiga, inflamación, cambio del tamaño de la mama, toxicidad en la piel (ampollas, enrojecimiento, decoloración o hiperpigmentación de la piel), dolor en la zona radiada (mama y pecho) y necrosis grasa. A largo plazo, retracción de la piel y edema en el brazo, mano y pecho (linfedema) o pérdida de cabello en caso de que se la axila sea radiada</p> <p>-Poco frecuentes: plexopatía braquial (daño en los nervios del brazo) que produce entumecimiento, dolor y debilidad del hombro, el brazo y la mano, complicaciones cardíacas (daño cardíaco, aceleración de enfermedad coronaria) o neumonitis (inflamación del tejido pulmonar con tos, fiebre, cansancio y dificultad para respirar). Estas complicaciones se producen de forma ocasional pero requieren cuidados médicos urgentes.</p> <p>-En muy raras ocasiones puede debilitar las costillas y ocasionar fracturas y producir angiosarcoma.</p> <p>-A largo plazo, problemas con la lactancia o con la reconstrucción de la mama.</p> |

Fuente: elaboración propia

Los efectos tóxicos de la radiación presentan una gran variabilidad individual aunque se pueden minimizar con las actuales técnicas de administración de radiación y con una cuidadosa delimitación del volumen a irradiar (17), observando que ninguna paciente tratada con RIO experimentó gran número de estas complicaciones.

Diversos ensayos prueban que, tras 5 años, el uso de regímenes hipofraccionados de radiación consistentes en administrar una menor dosis total en menos fracciones pero con dosis diarias superiores, no incrementan la toxicidad del tratamiento estándar e incluso se asocian con una menor incidencia de efectos adversos, especialmente la toxicidad de la piel, el dolor e inflamación del área afectada, la rigidez de hombros y la movilidad del brazo. A los 5 años de administrar la radioterapia, hasta el 40% de las pacientes indican cambios moderados o graves en la mama y un tercio de las pacientes se ve afectada por dolor moderado o grave en brazo y hombro (100).

Tras la RIO, un alto porcentaje de pacientes (92%-99%) no presentan diversas complicaciones como la aparición de úlceras, edema, linfedema o hiperpigmentación, y en el resto son mayoritariamente de gravedad media (grado II-III) como, la presencia de dolor fuerte y regular (grado II-III) que pese a ser algo más frecuente no supera el 10% en ningún caso. Los peores resultados de fibrosis, dolor, edema o retracción se muestran en el estudio de Ivaldi (58), que pueden deberse a que analiza mujeres premenopáusicas, aunque las incidencias de úlcera, linfedema o telangiectasia son similares al resto de los estudios. En este estudio, al tener el menor seguimiento de todos, cabría esperar peores resultados con un seguimiento superior.

Los resultados de los estudios apuntan a que la RIO administrada como refuerzo ejerce un impacto positivo en la calidad de vida ya que reduce la presencia del dolor y linfedema y mejora la movilidad de las extremidades. Hay que tener en cuenta que los datos aportados proceden del 63% de las pacientes elegibles (56, 57) por lo que es probable que exista un alto riesgo de sesgo. Además, son estudios que utilizan una metodología observacional y descriptiva, lo que limita la validez de sus resultados.

De todas las complicaciones analizadas, las más frecuentes con el uso de la radiación intraoperatoria fueron la fibrosis, la necrosis grasa y la toxicidad en la piel, aunque al igual que las complicaciones anteriores no alcanzaron el grado más grave y concuerdan con las más habituales del tratamiento estándar.

En relación a la fibrosis, el ensayo de la EORTC indica a los 10 años de seguimiento, un aumento significativo de los grados más importantes de fibrosis, tanto en la zona que recibe el refuerzo como en toda la mama, especialmente con la administración de las dosis de radiación más altas (26). La RIO produce una fibrosis que alcanza como máximo el grado moderado (III) con una incidencia algo superior a la del ensayo. Como se comentó anteriormente, hay que tener en cuenta que los datos proceden del 51%, 53% y 29% de las pacientes (56-58), el periodo de seguimiento es mucho menor (máximo 5 años) y la metodología de los estudios es observacional y descriptiva. Aunque se ha indicado una asociación entre el tamaño del aplicador utilizado y la aparición de fibrosis tardía y el seroma (57), no ha podido confirmarse ya que ningún otro estudio analizó este efecto.

La necrosis grasa es una complicación postquirúrgica frecuente de la radioterapia que se presenta en forma de quistes oleosos o calcificaciones. Comparando específicamente la aparición de necrosis grasa tras la administración de un refuerzo intraoperatorio o externo, la RIO aumenta significativamente su incidencia, además de ser de mayor volumen y extensión (53). Tampoco se ha podido confirmar esta relación ya que sólo uno de los estudios incluidos aporta este dato.

Una de las ventajas de la RIO es la reducida exposición de la piel, ya que la radiación se administra directamente sobre el lecho quirúrgico. Los resultados de los estudios parecen confirmarlo, ya que con un seguimiento de 5 años no más del 20% de las pacientes sufren telangiectasia e hiperpigmentación o retracción, y en todos los casos fue de escasa gravedad (56-58). Sin embargo, al comparar los efectos producidos por la administración intraoperatoria y externa de un refuerzo de radiación, la RIO produjo mayor engrosamiento de la piel y mayor formación de cicatrices de grado III-IV (53).

### 5.3.2 RIO como monoterapia

- Toxicidad aguda

La toxicidad aguda fue analizada en un reducido número de estudios, siendo además de escaso rigor metodológico ya que el ensayo clínico TARGIT-A no recogió estos datos, lo que dificulta establecer conclusiones definitivas.

La toxicidad perioperatoria (1 mes) con la RIO fue baja, aunque al compararla con el tratamiento convencional presentó peores resultados, destacando especialmente la formación de edema y necrosis, además de tar-

dar casi el doble de tiempo en cicatrizar la herida (RIO 13-22 días vs WBRT 9-14 días) (69).

A largo plazo (6 meses), el tratamiento convencional presentó una toxicidad generalmente muy baja. La toxicidad de grado III fue extremadamente baja y afectó especialmente a la piel en forma de dermatitis, a la simetría y al linfedema de la mama; la de grado IV se presentó en muy raras ocasiones y el resto de complicaciones fueron de gravedad moderada (grado II) (99). El seroma fue la complicación postoperatoria más habitual, alcanzando incidencias similares tanto con la RIO como con el tratamiento convencional (70, 71). Con la RIO destaca la formación de hematomas y necrosis, que parece ser más frecuente en mujeres con mayor proporción de tejido graso (71).

Aunque la toxicidad es reducida con ambas modalidades de tratamiento, con la RIO se extirpa menor cantidad de tejido mamario y el perfil de riesgo de las pacientes es más favorable ya que presentan mayor proporción de receptores positivos y ganglios negativos y menor proporción de grados I a III (71). Estas diferencias podrían infraestimar la toxicidad del tratamiento, por lo que estos resultados hay que interpretarlo con precaución.

Se considera que por el elevado riesgo de toxicidad la tolerancia del tejido mamario no permite un segundo ciclo completo de radiación, incluso pasados los años. Sin embargo, Intra et al. (70), evaluó la toxicidad aguda (1 semana) de un grupo de mujeres radiadas previamente debido a un linfoma maligno y obtuvo unos resultados similares a los estudios con mayor seguimiento, lo que sugeriría que la toxicidad alcanzada será muy superior a la de las mujeres que no han recibido radiación alguna.

- Toxicidad tardía

Como se comentó anteriormente, los efectos tóxicos de la radiación presentan una gran variabilidad individual pero se pueden minimizar con las actuales técnicas de administración de radiación y con una cuidadosa delimitación del volumen a irradiar (17).

La toxicidad tardía de la RIO como monoterapia fue analizada en 9 estudios, siendo en general moderada, por lo que la técnica se podría considerar segura. Sin embargo, la mayoría de las complicaciones analizadas presentaron una incidencia ligeramente superior a la del tratamiento convencional con radiación externa, aunque ninguna de ellas resultó estadísticamente significativa. Además, al comparar los resultados del ensayo

TARGIT-A con el resto de estudios se obtuvieron resultados contradictorios, lo que dificulta la formulación de conclusiones.

En el ensayo TARGIT-A, las diferencias encontradas entre la administración de la RIO y el tratamiento convencional no fueron significativas, por lo que sus autores consideraron la técnica segura con una toxicidad comparable a la del tratamiento convencional. Sin embargo, hay que indicar que los resultados del grupo intervención se presentaron de manera conjunta, por lo que no se puede diferenciar qué parte del efecto se debe a la administración única de la RIO o al impacto de la radiación externa (que se administró en el 15% de las pacientes). Además, únicamente informa de las complicaciones clínicamente más relevantes, por lo que se podría haber perdido información de interés. Tres de las seis complicaciones más importantes fueron similares en ambos grupos: el hematoma que precisa intervención quirúrgica, la infección que precisa tratamiento antibiótico o intervención quirúrgica y la toxicidad mayor definida como rotura de la piel o retraso en la cicatrización o toxicidad RTOG de grado 2 o superior. El resto de complicaciones presentaron resultados contrapuestos: el seroma que precisa más de tres aspiraciones fue más frecuente en el grupo intervención, siendo la única complicación con diferencia significativa, y la toxicidad RTOG de grado III o IV que fue superior con la radioterapia externa convencional (60).

Varios autores que detallan de forma más específica la aparición de efectos adversos en pacientes pertenecientes al ensayo TARGIT-A, observan resultados contradictorios: Engel et al. observan mayor número de cambios significativos con la RIO, especialmente calcificaciones y necrosis grasa, que no sólo es más frecuente sino de mayor tamaño (65); Rivera et al. también observan esta tendencia respecto a la necrosis grasa, con una incidencia 3 veces superior con la RIO, aunque no observa ese efecto en las calcificaciones, que al igual que la fibrosis, retracción y engrosamiento de la piel no muestran diferencias significativas con ambos tratamientos (66). También se ha observado que la asociación de RIO a la WBRT aumenta la incidencia de hematomas y seromas (65), y que la administración exclusiva de RIO reduce la incidencia de telangiectasia, retracción y dolor (64).

Hay que mencionar que la proporción de pacientes pertenecientes al ensayo analizados en estos estudios no es representativa, ya que incluyen entre el 1,5% y el 5,5% de la población total (64-66). Además, se tratan de experiencias unicéntricas que podrían estar sujetas a diferencias intercentros en cuanto a la aplicación de la técnica, o a variabilidades geográficas (características individuales o respuesta al tratamiento) lo que reduce de manera importante la validez externa de sus resultados. Además, el escaso tamaño

muestral, la variabilidad en el periodo de seguimiento y la heterogeneidad en la valoración de los resultados limitan también su validez.

Por otra parte, estudios independientes al ensayo muestran resultados contradictorios. Así, el estudio de Veronesi et al. (71) obtiene mayor incidencia de seroma y hematoma que el indicado en TARGIT-A para la RIO, y menor incidencia de infección, fibrosis, dolor y edema. Estas diferencias pueden deberse a que en este estudio las dimensiones del tumor fueron menores y el volumen de escisión superior, realizándose cuantrectomía en lugar de lumpectomía. Tanto el tamaño muestral como el periodo de seguimiento fueron comparables a los del ensayo clínico, aunque no hay que olvidar que se trata de un estudio de tipo observacional y descriptivo y por tanto sujeto a mayor número de sesgos, por lo que es recomendable esperar a la publicación de los resultados del ensayo clínico ELIOT iniciado por este grupo de investigadores (EIO) en el año 2000.

En relación a la fibrosis, Intra (70), utilizando los mismos criterios de toxicidad que Veronesi (71), obtuvo las mayores incidencias de fibrosis de grado II, posiblemente debido a que evalúa mujeres previamente radiadas y a su menor periodo de seguimiento.

Una de las ventajas que se citan a favor de la RIO es la exclusión del campo de radiación de las estructuras sensibles, por desplazamiento o protección, y la menor radiación de la piel, ya que ésta se administra directamente en la cavidad quirúrgica. Al igual que en el tratamiento estándar, la toxicidad de la piel con la RIO fue una de las complicaciones más frecuentes, presentando los estudios resultados variables. En general, la RIO parece reducir la incidencia de telangiectasia e hiperpigmentación (64) y mejorar ligeramente la cicatrización (65) pero produce un aumento de las calcificaciones (65, 66), mostrando globalmente menor toxicidad que el tratamiento convencional. En cuanto a la afectación de los órganos de riesgo, Rampinelli et al. son los únicos que analizan específicamente la influencia de la radiación en el desarrollo de la fibrosis pulmonar, apoyando el uso de la RIO, ya que ésta presenta un riesgo 19 veces menor que la radiación externa convencional (67). Sin embargo, hay que recordar que se trata de un estudio de tipo observacional y descriptivo y de escaso seguimiento.

La necrosis grasa y el dolor fueron, junto con la toxicidad de la piel, las complicaciones más frecuentes tras la administración de la RIO, obteniendo todos los estudios peores resultados con la RIO, aunque ninguno de ellos mostró significación estadística (64-66, 73). Otra de las complicaciones que más preocupa a las pacientes es el linfedema, ya que reduce de forma impor-

tante la movilidad de las extremidades y puede estar asociado a la presencia de dolor. Esta complicación fue recogida únicamente por un estudio (64), que al igual que el resto mostró mayor incidencia con la RIO, aunque sin confirmación estadística.

En base resultados obtenidos, se considera que la RIO no mejora de forma significativa la toxicidad del tratamiento convencional, siendo necesarios estudios de mayor calidad para su confirmación.

## 5.4 Consideraciones de la técnica

Actualmente la radioterapia intraoperatoria se realiza en 10 centros hospitalarios españoles en el tratamiento de diversos tipos de tumores: Clínica Universitaria de Navarra (1984), Instituto Oncológico de Guipúzcoa (1986), Hospital San Francisco de Asís de Madrid (1991), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (1995), Hospital Ruber Internacional (1997), Clínica La Luz (2004), Hospital Ramón y Cajal (2004), Hospital San Jaime de Torrevieja (2005), Clínica MD Anderson de Madrid (2006) y Hospital Provincial de Castellón (2008). Metodológicamente en la mayoría se utilizan los aceleradores lineales fijos que requieren el transporte del paciente anestesiado para la administración del tratamiento, siendo el Hospital de San Jaime uno de los primeros en incorporar aceleradores portátiles. Los centros con mayor actividad asistencial superan los 700 procedimientos y realizan en torno a 2-3 tratamientos programados semanales. Recientemente el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y el Hospital Virgen de la Candelaria en Santa Cruz de Tenerife han implantado un programa de RIO.

La radioterapia intraoperatoria es una técnica compleja, que requiere un sistema organizativo complejo diseñado específicamente para coordinar este tipo de tratamiento y que precisa de la extrema colaboración de un equipo multidisciplinar que cuente con cirujanos, oncólogos, patólogos, radioterapeutas, radiofísicos, anestesistas, personal de enfermería, psicólogos y fisioterapeutas, aunque la mayor responsabilidad recae en el radioterapeuta (36, 46). Los pilares de un programa de RIO son la cirugía avanzada con criterio multidisciplinar, la disponibilidad de soporte anestésico intensivo y el control de calidad en radiofísica. También es necesario un trabajo dosimétrico de los especialistas en radiofísica y el establecimiento de protocolos escritos de actuación y responsabilidades con todos los profesionales implicados (físicos, técnicos en radioterapia, enfermería o médicos especialistas).

Existen dos posibilidades para su aplicación dependiendo del equipo de radiación utilizado: utilizar las salas blindadas o búnquer del acelerador lineal (equipos fijos de emisión de haces de electrones), que requieren el traslado del paciente anestesiado durante la intervención desde el quirófano hasta la sala y su regreso tras la irradiación o más recientemente gracias al desarrollo de los aceleradores lineales portátiles (Intrabeam, Novac-7, Mobetron, etc.) aplicarla en el propio quirófano, evitando la movilización de la paciente por lo que ésta gana en seguridad y facilita la administración del tratamiento. También existe la posibilidad de utilizar equipos de rayos-X de baja energía u otros dispositivos que contengan una fuente radioactiva de alta actividad de irradiación intracavitaria.

Al utilizar los aceleradores fijos adaptados para la RIO, el paciente anestesiado debe ser trasladado por el personal de quirófano a la sala de tratamiento. Es un procedimiento técnicamente complejo y relativamente ineficiente, ya que durante un tiempo considerable el acelerador no está disponible para otros usos debido a la preparación de la sala y la espera del paciente, lo cual incrementa el coste de la instalación. A largo plazo, no resulta una opción coste-efectiva cuando se añaden los costes de la máquina y de la protección radiológica (47).

Con los equipos portátiles, la aplicación del tratamiento se realiza dentro de los quirófanos ya existentes y hace que la logística necesaria para implantar un programa de RIO sea más sencilla (47). Las unidades portátiles están diseñadas para su uso en quirófanos sin blindaje adicional, pero los límites de exposición radiológica, los controles diarios de calidad y el tiempo necesario de calentamiento restringen su uso a un número reducido de pacientes por semana. Mills et al. calculó la carga de trabajo máximo para un quirófano convencional utilizando un dispositivo portátil (Mobetron®), e indica que es posible tratar un máximo de 4 pacientes por semana, por lo que si se prevé tratar mayor número de pacientes sería necesario utilizar más de un quirófano (47).

Otro aspecto a tener en cuenta son las medidas de protección radiológica. En el caso de utilizar aceleradores convencionales en un búnquer no se necesitan medidas específicas de protección, pero en el caso de utilizar dispositivos portátiles en quirófanos normales (no blindados), debido a la presencia de un campo de radiación (fuga de radiación de la cabeza del acelerador, de las paredes del aplicador o de la radiación producida en el paciente), es necesario disponer de blindajes fijos o móviles adecuados (composición, espesor, dimensión). Por ejemplo, si el acelerador no dispone de una barrera de protección (“beam-stopper”), se puede instalar una barrera

plomada móvil para absorber la radiación dispersa, que además reduce la dosis que reciben los técnicos a menos de 1 mSv/año, estando situados a una distancia de 3 metros incluso en presencia de una alta carga de trabajo (39).

Todos los estudios incluidos en esta revisión han utilizado dispositivos portátiles de radiación intraoperatoria, pudiendo considerarse obsoleta la adaptación de los aceleradores lineales de las salas de radiación (dispositivos fijos) para la realización de la RIO.

Para implantar un programa de RIO se requieren una amplia inversión (tanto inicial como periódica), una cuidadosa planificación del proceso y el desarrollo de un protocolo detallado en el que se especifiquen (46-48, 101):

- Los criterios de aplicación de la RIO: selección de quirófanos, duración del procedimiento quirúrgico, exposición del área, colocación del colimador, movilización de estructuras normales y/o sensibles fuera del campo irradiado, criterios de selección del tamaño del aplicador, ángulo de bisel, planificación de la distribución y dosis total o procedimiento de protección radiológica (personal o zonas anexas en caso de utilizar quirófanos sin protección adicional). Selección de instalaciones de almacenamiento y dosimetría y plan de contingencias.
- Los criterios de selección de las pacientes, para los cuales actualmente no existe un claro consenso y que deben basarse entre otros en el estadiaje de la enfermedad, la extensión loco-regional, la reseccabilidad quirúrgica o las condiciones anatómicas postquirúrgicas para la ejecución de la RIO, y estudios dosimétricos para determinar con mayor precisión la localización del tumor.
- El programa de seguimiento de las pacientes intervenidas, conforme a los patrones de progresión de la enfermedad, con especial atención del área tratada con RIO.
- Definir la documentación específica del procedimiento, preparación del personal, selección de quirófanos y de instalaciones de almacenamiento y de dosimetría y desarrollo de un plan de mantenimiento y de contingencias.
- Periodo de formación previo en centros con experiencia para profundizar en el procedimiento de trabajo, infraestructura, equipación y coordinación del equipo multidisciplinar.

## 6 Conclusiones

1. El tratamiento del cáncer de mama inicial considerado de referencia (“*gold standard*”), es la cirugía conservadora seguida de radiación externa de toda la mama (habitualmente, 45-50Gy divididos en 25 fracciones durante 4-5 semanas y seguidos de un refuerzo en el lecho tumoral de 10-16Gy durante 1-2 semanas). La radioterapia intraoperatoria (RIO) se ha descrito como una alternativa al refuerzo de radioterapia externa y, más recientemente, como sustituta de la propia radioterapia externa, especialmente en mujeres con tumores de mama en estadio inicial y de bajo riesgo.
2. La evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la RIO, administrada tanto como refuerzo o como sustituta de la radiación externa convencional, es de baja calidad, siendo la mayoría de estudios de tipo observacional y descriptivo.
3. La existencia de limitaciones metodológicas (duplicidad de datos, diferencias entre pacientes elegibles y finalmente incluidas, periodo de seguimiento,...) y de posibles conflictos de interés, hace difícil la comparación entre estudios y la emisión de conclusiones firmes.
4. Aunque en la actualidad no existe un consenso sobre los criterios de selección de las pacientes candidatas a RIO, los estudios incluidos evalúan fundamentalmente pacientes consideradas de bajo riesgo: edad  $\geq 45$ -50 años, estadio I-II, tamaño  $< 3$  cm, histología invasiva (exclusión de enfermedad multicéntrica o multifocal), márgenes de resección y afectación de ganglios linfáticos principalmente negativos.
5. No hay evidencia del impacto que ambas modalidades de radioterapia intraoperatoria pueden tener en el tratamiento de tumores de mama recurrentes o metastásicos, ni tampoco de las complicaciones a largo plazo que podría presentar sobre pacientes previamente radiadas.
6. Tampoco se han encontrado estudios que evalúen el cociente de coste-efectividad incremental de la técnica, ni de estudios de costes sobre la inversión que es necesario realizar para su puesta en marcha (en infraestructura, equipación y costes de personal sanitario), y sobre el posible ahorro de costes.

## **RIO como refuerzo**

7. Los resultados de los estudios incluidos que evalúan la radioterapia intraoperatoria como alternativa al refuerzo de radioterapia externa apuntan a que dicha asociación no supone un incremento en términos de efectividad, si bien los estudios son de escaso rigor metodológico y no existen ensayos clínicos que confirmen estos resultados.
8. La mayoría de las complicaciones son de baja gravedad y frecuencia, pero no reducen de manera significativa las del tratamiento convencional. A corto plazo (toxicidad aguda) aumenta la incidencia de seroma e induración que la radioterapia externa y a largo plazo (toxicidad tardía) aumenta la fibrosis, la necrosis grasa y la toxicidad cutánea que en ningún caso alcanzan el grado IV.
9. Los resultados cosméticos son buenos-excelentes en el 90% de las pacientes pero no mejoran los resultados de la radiación externa convencional. Factores predictores de peores resultados son la localización del tumor en cuadrantes inferiores de la mama, el volumen de escisión, el estadio alto y la presencia de hematoma y/o seroma.
10. No se ha observado un beneficio significativo en términos de supervivencia global de la asociación de la RIO a la radiación externa convencional en comparación con el tratamiento de referencia (cirugía conservadora y radioterapia externa convencional) en el tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de mama.
11. No existe evidencia de estudios específicos que aborden el impacto de la administración del refuerzo intraoperatorio en la calidad de vida de las pacientes.

## **RIO como monoterapia**

12. Debido a la existencia de un único ensayo clínico (con ciertas limitaciones) y a que el resto de los estudios disponibles son observacionales y descriptivos, existe incertidumbre sobre el papel de la RIO como sustituta de la radioterapia externa convencional en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama de estadio inicial.
13. La administración de una única dosis de radiación intraoperatoria se asocia con una incidencia de recurrencias y de metástasis equiparable al tratamiento convencional. Sin embargo, esta evidencia proviene de un único ensayo clínico con ciertas limitaciones y de estudios observaciona-

les y descriptivos, lo que reduce de manera importante la validez de los resultados.

14. A pesar de que la radioterapia intraoperatoria muestra una baja toxicidad, tanto aguda como tardía, no mejora de forma significativa la toxicidad del tratamiento convencional. A corto plazo, presenta mayor incidencia de edema y necrosis que la radioterapia externa, además de duplicar el tiempo de cicatrización, siendo las complicaciones más frecuentes el desarrollo de seroma, hematomas y la necrosis. A largo plazo, destaca la toxicidad de la piel, la necrosis grasa, el dolor y linfedema. Diversas complicaciones parecen aumentar su incidencia tras la RIO, aunque en ningún caso obtuvieron confirmación estadística.
15. La administración exclusiva de RIO en el tratamiento del cáncer de mama en estadio inicial no incrementa la supervivencia global de las pacientes, en comparación con la cirugía conservadora y la radioterapia externa convencional.

Los resultados de los estudios incluidos dejan importantes dudas sobre la sustitución de la radioterapia externa convencional por la radioterapia intraoperatoria como tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial, ya que la asociación de la RIO a la radiación externa no mejora los resultados de la radioterapia externa y su uso como modalidad única no aclara la incertidumbre existente.

## 7 Bibliografía

1. Boyle P, Levin B, Eds. World Cancer Report 2008 [Monografía en internet]. Geneva: International Agency for Research on Cancer; 2008 [citado 08 feb 2013]. Disponible en: [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr\\_2008.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf)
2. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. Geneva: WOS; 2010 [citado 13 feb 2013]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
3. OMS. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2013 [citado 18 feb 2013]. Temas de Salud. Cáncer de mama: Prevención y control; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index.html>
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013 [Monografía en internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2013 [citado 5 feb 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, J.W.W. C, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49:1374-403.
6. International Agency for Research on Cancer. Eucan Factsheets, Breast Cancer. Lyon: IARC; 2012 [citado 26 feb 2013]. Estimated incidence, mortality & prevalence, 2012; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2#block-table-f>
7. Instituto de Salud Sarlos III (ISCII). La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009 [citado 5 feb 2013]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975\\_2006\\_2010.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975_2006_2010.pdf)
8. National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [citado 4 feb 2013]. Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations); [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/sections.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/sections.html)

9. Instituto Nacional de Estadística. Salud: defunciones según la causa de muerte. Madrid: INE; 2012 [citado 26 feb 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0Defunciones>
10. European Comission. Eurostat: Statistics: Eurostat; [citado 26 feb 2013]. Public health: main tables; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public\\_health/data\\_public\\_health/main\\_tables](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/data_public_health/main_tables)
11. España y la UE: una comparativa sobre la mortalidad por cáncer. La tasa de España entre las más bajas de la UE. Boletín informativo del Instituto Nacional de Estadística. 2012;7:1-9.
12. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación actual del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
13. Instituto de Salud Sarlos III (ISCII). Instituto de Salud Carlos III: Servicios Científico Técnicos. Madrid: ISCIII; [citado 26 feb 2013]. Epidemiología Ambiental y Cáncer: Mortalidad de cáncer en España. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>
14. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Country Profiles. Seattle (WA): IHME; 2013 [citado 03 abr 2013]. GBD PROFILE: SPAIN; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/country-profiles#s>
15. Walters S, Maringe C, Butler J, Rachet B, Barrett-Lee P, Bergh J, et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study. British Journal of Cancer. 2013;108:1195-208.
16. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer partients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009;45:931-91.
17. National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (PDQ®). Bethesda: National Cancer Institute; [citado 11 feb 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional>

18. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). What is Cancer Staging? Chicago (IL): AJCC; 2010 [citado 4 feb 2013]. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/mission/whatis.html>
19. American Cancer Society. Breast cancer. Atlanta: American Cancer Society; 2012 [citado 26 feb 2013]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>
20. The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Breast Staging Schema. Chicago (IL): AJCC; 2011 [citado 4 feb 2013]. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/breast8.5x11.pdf>
21. Cancer.net. Alexandria (VA): American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2012 [citado 18 feb 2013]. Cáncer de mama. Tratamiento. Disponible en: <http://www.cancer.net/cancernet-en-espa%C3%B1ol/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/tratamiento>
22. 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):i7.
23. But-Hadzic J, Bilban-Jakopin C, Hadzic V. The role of radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Breast J.* 2010;16(2):183-8.
24. Kataya V, Colleoni M, Bergh J. ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol.* 2005;16 (Supplement 1):i10.
25. National Cancer Institute. Radioterapia para cáncer: preguntas y respuestas. Hoja informativa. 2008;13(71s).
26. 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.
27. Lehman M, Hickey B. The less than whole breast radiotherapy approach. *Breast.* 2010;19(3):180-7.
28. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2009;90(1):1-13.

29. Mouw KW, Harris JR. Irradiation in early-stage breast cancer: conventional whole-breast, accelerated partial-breast, and accelerated whole-breast strategies compared. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26(9):820-30.
30. Moser EC, Vrieling C. Accelerated partial breast irradiation: The need for well-defined patient selection criteria, improved volume definitions, close follow-up and discussion of salvage treatment. *Breast*. 2012;21(6):707-15.
31. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol*. 2010;5:90.
32. Khan AJ, Dale RG, Arthur DW, Haffty BG, Todor DA, Vicini FA. Ultrashort courses of adjuvant breast radiotherapy: wave of the future or a fool's errand? *Cancer*. 2012;118(8):1962-70.
33. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):987-1001.
34. 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.
35. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(8):971-7.
36. Calvo F, Meirino R, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy - First part: rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59(2):106-15.
37. 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.
38. 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.

39. De Castro P, Salinetti S. Guidelines for quality assurance in intraoperative radiation therapy. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. Informe N°.: ISTISAN 03/1 EN.
40. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol*. 2005;15(2):76-83.
41. Orecchia R, Ivaldi GB, Leonardi MC. Integrated breast conservation and intraoperative radiation therapy. *Breast*. 2009;18 Suppl 3:S98-102.
42. Nairz O, Deutschmann H, Kopp M, Wurstbauer K, Kametrise G, Fastner G, et al. A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2006;182(6):342-8.
43. Stewart AJ, Khan AJ, Devlin PM. Partial breast irradiation: A review of techniques and indications. *Br J Radiol*. 2010;83(989):369-78.
44. Orecchia R, Leonardo MC. Intraoperative radiation therapy: is it a standard now? *Breast*. 2011;20 Suppl 3:S111-5.
45. 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.
46. 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.
47. Beddar AS, Biggs PJ, Chang S, Ezzell GA, Faddegon BA, Hensley FW, et al. Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: Report of AAPM radiation therapy committee task group no. 72. *Med Phys*. 2006;33(5):1476-89.
48. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Radioterapia intraoperatoria. Madrid: AETS, Instituto de Salud Carlos III; 1999. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N°.: 22.
49. National Breast Cancer Centre. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer preliminary review. Camperdown: The National Breast Cancer Centre; 2006.
50. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early

breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J.* 2010;16(3):245-51.

51. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1335-8.
52. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, et al. Long-term results of TARGeted Intraoperative radioTherapy (Targetit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):1091-7.
53. Piroth MD, Fishedick K, Wein B, Heindrichs U, Piroth DM, Holy R, et al. Fat necrosis and parenchymal scarring after breast-conserving surgery and radiotherapy with an intraoperative electron or fractionated, percutaneous boost: a retrospective comparison. *Breast Cancer.* 2012.
54. Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Brade J, Hermann B, Siebenlist K, Wasser KS, et al. Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1140-5.
55. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer - Acute toxicity. *Onkologie.* 2006;29(3):77-82.
56. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sutterlin M, et al. Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. *Ann Surg Oncol.* 2010;17 Suppl 3:352-8.
57. Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sutterlin M, et al. Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(5):1309-14.
58. Ivaldi GB, Leonardi MC, Orecchia R, Zerini D, Morra A, Galimberti V, et al. Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(2):485-93.

59. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: Long term results of an ISORT pooled analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;de próxima aparición.
60. 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;376(9735):91-102.
61. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomised, noninferiority phase 3 trial (Lancet (2010) 376 (91-102)). *Lancet*. 2010;376(9735):90.
62. Welzel G, Boch A, Sperk E, Hofmann F, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):9.
63. Andersen KG, Gartner R, Kroman N, Flyger H, Kehlet H. Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: A randomized trial. *Breast*. 2012;21(1):46-9.
64. Sperk E, Welzel G, Keller A, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Sutterlin M, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: Results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(1):253-60.
65. Engel D, Schnitzer A, Brade J, Blank E, Wenz F, Suetterlin M, et al. Are mammographic changes in the tumor bed more pronounced after intraoperative radiotherapy for breast cancer? Subgroup analysis from a randomized trial (TARGIT-A). *Breast Journal*. 2013;19(1):92-5.
66. Rivera R, Smith-Bronstein V, Villegas-Mendez S, Rayhanabad J, Sheth P, Rashtian A, et al. Mammographic findings after intraoperative radiotherapy of the breast. *Radiol Res Pract*. 2012(758371).
67. Rampinelli C, Bellomi M, Ivaldi GB, Intra M, Raimondi S, Meroni S, et al. Assessment of pulmonary fibrosis after radiotherapy (RT) in breast

conserving surgery: comparison between conventional external beam RT (EBRT) and intraoperative RT with electrons (ELIOT). *Technol Cancer Res Treat*. 2011;10(4):323-9.

68. Maluta S, Dall'Oglio S, Marciai N, Gabbani M, Franchini Z, Pietrarota P, et al. Accelerated partial breast irradiation using only intraoperative electron radiation therapy in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):e145-e52.
69. Zhou SF, Shi WF, Meng D, Sun CL, Jin JR, Zhao YT. Interoperative radiotherapy of seventy-two cases of early breast cancer patients during breast-conserving surgery. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(4):1131-5.
70. Intra M, Mattar D, Sangalli C, Rotmensz N, Viale G, Galimberti V, et al. Local therapy for breast cancer in malignant lymphoma survivors. *Breast*. 2011;20 Suppl 3:S99-103.
71. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrada S, Intra M, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(1):141-51.
72. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(2):333-8.
73. Carvalho BPSA, Frasson AL, Santos MM, De Barros N. Mammography findings following electron intraoperative radiotherapy or external radiotherapy for breast cancer treatment. *Eur J Radiol*. 2011;79(2):e7-e10.
74. Blank E, Willich N, Fietkau R, Popp W, Schaller-Steiner J, Sack H, et al. Evaluation of time, attendance of medical staff, and resources during radiotherapy for breast cancer patients: The DEGRO-QUIRO trial. *Strahlenther Onkol*. 2012;188(2):113-9.
75. Beal K, McCormick B, Zelefsky MJ, Borgen P, Fey J, Goldberg J, et al. Single-fraction intraoperative radiotherapy for breast cancer: early cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(1):19-24.
76. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during

breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg.* 2005;242(1):101-6.

77. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intra-operative radiotherapy with electrons (ELIOT) during breast-conserving surgery: experience with 1246 cases. *ecanermedicalscience.* 2008;2:65.
78. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Rotmensz N, et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):806-13.
79. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell'acqua V, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol.* 2012.
80. Vaidya JS, Targit Tialists's group. Pragmatism in the target trial encouraged wider participation of centres yet yielded an unexpected homogeneuos patient profile. *Eur J Cancer.* 2010;8(8):2-272.
81. Alvarado MD. Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Early-Stage Breast Cancer. IORT: More Convenient, Comparably Effective. *Current Controversies in Oncology* [revista en Internet]. 2013 [citado 03 abr 2013]. Disponible en: <http://connection.asco.org/Magazine/Article/ID/3444>.
82. Smith BD. IORT: More Evidence Required. *Current Controversies in Oncology Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Early-Stage Breast Cancer* [revista en Internet]. 2013 [citado 03 abr 2013]. Disponible en: <http://connection.asco.org/Magazine/Article/ID/3444>.
83. Barry M, Sacchini V. Evaluating the role of intra-operative radiation therapy in the modern management of breast cancer. *Surg Oncol.* 2012;21(4):e159-e63.
84. Schiller-Frühwirth I, Wild C. Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs. 1 Update. Wien: Ludwig Boltzman Institute für Health Technology Assessment; 2012. Informe No.: 23.

85. Guenzi M, Fozza A, Timon G, Belgioia L, Vidano G, Cavagnetto F, et al. A two-step selection of breast cancer patients candidates for exclusive IORT with electrons: A mono-institutional experience. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1533-6.
86. Pólgar C, Limbergen EV, Pötter R, all e. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based in clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010;94:264-73.
87. Bahadur YA, Constantinescu CT. Tumor bed boost radiotherapy in breast cancer. A review of current techniques. *Saudi Med J.* 2012;33(4):353-66.
88. Punglia RS, Saito AM, Neville BA, Earle CC, Weeks JC. Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. *BMJ.* 2010;340:c845.
89. Merrick HW, 3rd, Hager E, Dobelbower RR, Jr. Intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(4):1065-78.
90. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C, Crellin A, Dodwell D, Jones A, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer.* 2004;90(7):1343-8.
91. Bentzen S, Agrawal R, Aird E. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet.* 2008;371:1098-107.
92. Orecchia R. ELIOT trials in Milan: results. *Radiother Oncol.* 2012;103(Suppl 2):S4.
93. Smith T, Lee D, Turner B. True recurrence vs new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1281-9.
94. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy part 2. Clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59(2):116-27.

95. Vrieling C, Collette L, Fourquet A. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC "Boost versus No Boost" trial. *Int J Radiat Biol Phys.* 1999;45:677-85.
96. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, et al. Intraoperative Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Results of the Montpellier Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):698-703.
97. Tobias JS, Vaidya JS, Keshtgar M, Douek M, Metaxas M, Stacey C, et al. Breast-conserving surgery with intra-operative radiotherapy: the right approach for the 21st century? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18(3):220-8.
98. Intra M, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Gennari R, Gatti G, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. *Arch Surg.* 2005;140(10):936-9.
99. Galalae RM, Schultze J, Eilf K, Kimmig B. Is standard breast-conserving therapy (BCT) in elderly breast cancer patients justified? A prospective measurement of acute toxicity according CTC-classification. *Radiat Oncol.* 2010;5:103.
100. Hopwood P, Haviland J, Sumo S, Mills J, Bliss J, Yarnold J, on behalf of the START Trial Management Group. Comparison of patients-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol.* 2010;11:231-40.
101. SEOR. Libro blanco Seor XXI: Análisis de la situación, necesidades y recursos de la situación, necesidades y recursos de la oncología radio-terápica. SEOR; 2010.
102. Vanderwalde NA, Jones EL, Kimple RJ, Moore DT, Klauber-Demore N, Sartor CI, et al. Phase 2 study of pre-excision single-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancers: Six-year update with application of the ASTRO accelerated partial breast irradiation consensus statement criteria. *Cancer.* 2013.
103. Deneve JL, Hoefler Jr RA, Harris EER, Laronga C. Accelerated partial breast irradiation: A review and description of an early North American surgical experience with the intrabeam delivery system. *Cancer Control.* 2012;19(4):295-308.

104. Forouzannia A, Harness JK, Carpenter MM, Ash RB, Williams V, Gonzalez MM, et al. Intraoperative electron radiotherapy boost as a component of adjuvant radiation for breast cancer in the community setting. *Am Surg*. 2012;78(10):1071-4.
105. Hershko D, Abdah-Bortnyak R, Nevelsky A, Gez E, Fried G, Kuten A. Breast-conserving surgery and intraoperative electron radiotherapy in early breast cancer: experience at the Rambam Health Care Campus. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(9):550-4.
106. Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, et al. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: Clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1850-5.
107. Sawaki M, Sato S, Noda S, Idota A, Uchida H, Tsunoda N, et al. Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan. *Breast Cancer*. 2012;19(4):353-9.
108. Sawaki M, Kondo N, Horio A, Ushio A, Gondo N, Adachi E, et al. Feasibility of intraoperative radiation therapy for early breast cancer in Japan: a single-center pilot study and literature review. *Breast Cancer*. 2012.
109. Senthil S, Link E, Chua BH. Cosmetic outcome and seroma formation after breast-conserving surgery with intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):e139-44.
110. Wasser K, Schnitzer A, Engel D, Krammer J, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, et al. First description of MR mammographic findings in the tumor bed after intraoperative radiotherapy (IORT) of breast cancer. *Clin Imaging*. 2012;36(3):176-84.
111. Zhang YJ, Liu L, Ma L, Yu W, Liu M, Cheng LQ, et al. Intraoperative radiotherapy in patients with breast cancer treated by breast-conserving therapy. *Tumori*. 2012;98(6):736-42.
112. Chua BH, Henderson MA, Milner AD. Intraoperative radiotherapy in women with early breast cancer treated by breast-conserving therapy. *ANZ J Surg*. 2011;81(1-2):65-9.

113. Dessena M, Dessi M, Demontis B, Grosso LP, Porru S, Meleddu GF, et al. Radioterapia intraoperatoria (IORT) esclusiva nel carcinoma iniziale della mammella: studio pilota di fattibilit . *G Chir.* 2011;32(3):104-9.
114. Elliott RL, DeLand M, Head JF, Elliott MC. Accelerated partial breast irradiation: initial experience with the Intrabeam System. *Surg Oncol.* 2011;20(2):73-9.
115. Keshtgar MR, Vaidya JS, Tobias JS, Wenz F, Joseph D, Stacey C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer in patients in whom external beam radiation is not possible. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(1):31-8.
116. Kimple RJ, Klauber-DeMore N, Kuzmiak CM, Pavic D, Lian J, Livasy CA, et al. Local control following single-dose intraoperative radiotherapy prior to surgical excision of early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(4):939-45.
117. Kimple RJ, Klauber-DeMore N, Kuzmiak CM, Pavic D, Lian J, Livasy CA, et al. Cosmetic outcomes for accelerated partial breast irradiation before surgical excision of early-stage breast cancer using single-dose intraoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):400-7.
118. Wenz F, Welzel G, Keller A, Blank E, Vorodi F, Herskind C, et al. Early initiation of external beam radiotherapy (EBRT) may increase the risk of long-term toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost for breast cancer. *Breast.* 2008;17(6):617-22.
119. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, et al. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(2):377-81.
120. Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, Vanoni V, Eccher C, Zani B, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(10):589-95.

# 9 Anexos

## Anexo A. Clasificación TNM para el cáncer de mama según la American Joint Committee on Cancer

Las definiciones para la clasificación del tumor primario (T) son las mismas que para la clasificación clínica y patológica. Si la medición se hace mediante examen físico, se utilizarán los ítems principales (T1, T2 o T3). Si se realiza una medición mamográfica o patológica se pueden utilizar las subcategorías T1.

|                       |                                                                                                    |                                                                                                                        |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tumor Primario<br>(T) | Tx: el tumor primario no puede ser evaluado                                                        |                                                                                                                        |
|                       | T0: no hay evidencia de tumor primario                                                             |                                                                                                                        |
|                       | Tis: carcinoma in situ                                                                             | Tis (DCIS): carcinoma ductal in situ                                                                                   |
|                       |                                                                                                    | Tis (LCIS): carcinoma lobular in situ                                                                                  |
|                       |                                                                                                    | Tis (Paget's): enfermedad del pezón no asociado con tumor invasivo y/o carcinoma in situ en el parénquima subyacente   |
|                       | T1: Tumor ≤20 mm                                                                                   | T1mi: tumor ≤1 mm                                                                                                      |
|                       |                                                                                                    | T1a: tumor >1 mm, pero ≤5 mm                                                                                           |
|                       |                                                                                                    | T1b: tumor >5 mm, pero ≤10 mm                                                                                          |
|                       |                                                                                                    | T1c: tumor >10 mm, pero ≤20 mm                                                                                         |
|                       | T2: tumor >20 mm, pero ≤50 mm                                                                      |                                                                                                                        |
|                       | T3: tumor >50 mm                                                                                   |                                                                                                                        |
|                       | T4: cualquier tamaño con extensión a la pared pectoral y/o la piel (ulceración o nódulos cutáneos) | T4a: extensión a la pared torácica, no incluye únicamente adherencia/invasión músculos pectorales                      |
|                       |                                                                                                    | T4b: ulceración y/o nodos satélite ipsilaterales y/o edema de la piel, que no cumple criterios para tumor inflamatorio |
|                       |                                                                                                    | T4c: ambos T4a y T4b                                                                                                   |
|                       |                                                                                                    | T4d: carcinoma inflamatorio                                                                                            |

|                                           |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b> | <b>Clínica</b>         | <b>Nx:</b> ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej. eliminados previamente)                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                |
|                                           |                        | <b>N0:</b> no hay evidencia metástasis regional ganglionar                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                |
|                                           |                        | <b>N1:</b> metástasis ipsilateral nivel I, II en ganglios linfáticos axilares                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                |
|                                           |                        | <b>N2:</b> metástasis ipsilateral nivel I, II en ganglios axilares clínicamente manifiestos en ganglios mamarios internos ipsilaterales en ausencia de evidencia clínica de metástasis                                                                                             | <b>N2a:</b> metástasis ipsilateral nivel I, II en ganglios axilares fijados unos a otros o a otras estructuras                                                 |
|                                           |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>N2b:</b> metástasis clínicamente manifiesta en ganglios mamarios internos y en ausencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios axilares nivel I, II |
|                                           |                        | <b>N3:</b> metástasis infraclavicular (nivel III axilar) con/sin afectación ganglios axilares nivel I, II; o evidencia clínica metástasis axilar nivel I, II en ganglios mamarios internos ipsilaterales; o metástasis supraclavicular con/sin afectación axilar o mamaria interna | <b>N3a:</b> metástasis ganglios infraclaviculares ipsilaterales                                                                                                |
|                                           |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>N3b:</b> metástasis en ganglios mamarios internos y axilares                                                                                                |
|                                           |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>N3c:</b> metástasis en ganglios supraclaviculares                                                                                                           |
|                                           | <b>Patológica (pN)</b> | <b>pNx:</b> ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej. extirpados previamente)                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                |
|                                           |                        | <b>pN0:</b> no hay metástasis regional identificada histológicamente                                                                                                                                                                                                               | <b>pN0 (i-):</b> histológicamente no hay metástasis regional, IHC (inmunohistoquímica) negativa                                                                |
|                                           |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>pN0 (i+):</b> células tumorales en ganglio regional <0,2 mm, IHC positivo (IHC≤0,2 mm)                                                                      |
|                                           |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>pN0 (mol-):</b> histológicamente no metástasis regional, signos moleculares negativos (RT-PCR)                                                              |
|                                           |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>pN0 (mol+):</b> signos moleculares positivos (RT-PCR), pero no metástasis regional detectada por histología o IHC                                           |

|                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ganglios linfáticos regionales (N) | Patológica (pN) | pN1: micrometástasis; o metástasis en 1 a 3 ganglios axilares; y/o en ganglios mamaros internos con metástasis detectada con biopsia ganglio centinela pero no manifiesta clínicamente                                                                                                                                                                                                             |  | pN1mi: micrometástasis (>0,2 mm y/o más de 200 células, pero ninguno >2,0 mm)                                                                                                                                                                                                              |
|                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | pN1a: metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos una >2,0 mm                                                                                                                                                                                                                            |
|                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | pN1b: metástasis en ganglios mamaros internos, con micro o macrometástasis detectada con biopsia ganglio centinela, pero no manifiesta clínicamente                                                                                                                                        |
|                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | pN1c: metástasis en 1-3 ganglios axilares y ganglios internos mamaros, con micro o macrometástasis detectada con biopsia ganglio centinela, pero no manifiesta clínicamente                                                                                                                |
|                                    |                 | pN2: metástasis en 4 a 9 ganglios axilares; o clínicamente manifiesta en ganglios mamaros en ausencia de metástasis en ganglios axilares                                                                                                                                                                                                                                                           |  | pN2a: metástasis en 4 -9 ganglios axilares (al menos uno >2,0 mm)                                                                                                                                                                                                                          |
|                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | pN2b: metástasis manifiesta clínicamente en ganglios mamaros internos en ausencia de metástasis en ganglios axilares                                                                                                                                                                       |
|                                    |                 | pN3: metástasis ≥10 ganglios axilares; o en ganglios infraclaviculares ( nivel III axilar); o en ganglios mamaros internos en presencia de uno o más ganglios axilares positivos nivel I, II; o en más de 3 ganglios axilares y micro o macro metástasis en ganglios mamaros internos detectados con biopsia de ganglio centinela pero no manifiesta clínicamente; o en ganglios supraclaviculares |  | pN3a: metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos uno >2,0 mm); o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III axilar)                                                                                                                                                       |
|                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | pN3b: metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente manifiesta en presencia de 1 o más ganglios axilares positivo; o en más de 3 ganglios axilares y ganglios mamaros internos con micro o macro metástasis detectada con biopsia ganglio centinela pero no clínicamente manifiesta |
|                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | pN3c: metástasis en ganglios supraclaviculares                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Metástasis Distantes (M)           |                 | M0: no hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis distante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                    |                 | cM0(i+): no hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis distante, pero depósitos moleculares o microscópicos de células tumorales se detectan circulando en sangre, médula ósea u otros tejidos ganglionares intrarregionales <0.2 mm en un paciente si síntomas o signos de metástasis                                                                                                     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                    |                 | M1: metástasis distante determinada por la clínica y medios radiográficos y/o histológicamente >0.2mm                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Fuente: The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Breast Cancer Staging.7<sup>th</sup> edition. [citado 04 febrero 2013]; Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/staging/index.html#StagingMom> (20)

## Anexo B: Criterios de selección de los pacientes para utilizar APBI fuera de ensayos clínicos según las recomendaciones ASTRO y GEC-ESTRO (33, 86)

|                            | ASTRO<br>Apto<br>(candidatos<br>adecuados)                            | GEC-ESTRO<br>Riesgo Bajo<br>(buenos candidatos) | ASTRO<br>Precaución                  | GEC-ESTRO<br>Riesgo intermedio<br>(posibles candidatos) | ASTRO<br>No apto<br>(contraindicado) | GEC-ESTRO<br>Riesgo Alto<br>(contraindicado) |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| Edad                       | ≥60 años                                                              | >50 años                                        | 50-59 años                           | >40-50 años                                             | <50 años                             | ≤40 años                                     |
| Tamaño tumor               | T1 (≤2 cm)<br>(según AJCC)                                            | pT1-2 (≤3 cm)                                   | T0 o T2 (2,1-3,0 cm) (AJCC)          | pT1-2 (≤3 cm)                                           | T3-4 (>3 cm)<br>(según AJCC)         | pT2 (>3 cm), pT3,pT4                         |
| Histología                 | DCIS u otros subtipos<br>favorables (mucosidad, tubular<br>y coloide) | DCIS, mucosidad, tubular,<br>medular y colide   | IDC permitido                        | DCIS, ILC, mucosidad, tubular,<br>medular y colide      | Cualquiera                           | -----                                        |
| Grado                      | Cualquiera                                                            | Cualquiera                                      | Cualquiera                           | Cualquiera                                              | Cualquiera                           | -----                                        |
| DCIS                       | No permitido                                                          | No permitido                                    | ≤3 cm                                | Permitido                                               | >3 cm                                | -----                                        |
| EIC                        | No permitido                                                          | No permitido                                    | ≤3 cm                                | No permitido                                            | >3 cm                                | Presente                                     |
| LCIS asociado              | Permitido                                                             | Permitido                                       | Permitido                            | Permitido                                               | Permitido                            | -----                                        |
| Multicentrismo             | Solo unicéntrico                                                      | Unicéntrico                                     | Solo unicéntrico                     | Unicéntrico                                             | Multicéntrico                        | Multicéntrico                                |
| Multifocal                 | Clínicamente unifocal ≤2 cm                                           | Unifocal                                        | Clínicamente unifocal 2,1-<br>3,0 cm | Multifocal (limitado 2 cm de<br>la lesión)              | Clínicamente multifocal              | Multifocal (>2 cm de la lesión)              |
| Invasión linfo-vascular    | No permitido                                                          | No permitido                                    | Limitada/focal                       | No permitido                                            | Extensiva                            | Presente                                     |
| ER/PR                      | Positivo/no definido                                                  | Cualquiera                                      | Negativo/ no definido                | Cualquiera                                              | Cualquiera                           | -----                                        |
| Márgenes quirúrgicos       | Negativo, al menos 2 mm                                               | Negativos (≥2 cm)                               | Cerrados (<2mm)                      | Negativos, pero cerrados<br>(<2 mm)                     | Positivos                            | Positivos                                    |
| Estado ganglios linfáticos | pN0 (SLNB o ALND)                                                     | pN0 (SLNB o ALND)                               | pN0                                  | pN1mi, pN1a (ALND)                                      | pN1, pN2, pN3                        | pNx; ≥pN2a (4 o más ganglios<br>positivos)   |
| Mutación BRCA1/2           | No presente                                                           | No definido                                     | No presente                          | No definido                                             | Presente                             | No definido                                  |
| Terapia neoadyuvante       | No permitido                                                          | No permitido                                    | No permitido                         | No permitido                                            | Si utiliza                           | Si utiliza                                   |

DCIS: carcinoma ductal invasivo; EIC: componente intraductal extensivo; ER: receptor estrógeno; PR: recetor progesterona; IDC: carcinoma ductal invasivo; ILC: carcinoma lobular invasivo; SLNB: biopsia ganglio linfático centinela; ALND: disección ganglio linfático axilar; AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Nota: las recomendaciones GEC-ESTRO no consideran la 3D-CRT, RIO y braquiterapia intracavitaria y las ASTRO no tienen en cuenta la RIO. En las recomendaciones ASTRO para que un paciente se considere adecuado para APBI fuera de ensayos clínicos se deben cumplir todos los criterios, mientras que en los restantes grupos basta con esté presente cualquiera de ellos.

## Anexo C. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en febrero de 2013 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

### ✓ BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

#### **Biblioteca Cochrane Plus y Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination.**

En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment), que contienen informes de evaluación, DARE (que contienen revisiones de efectividad) y la NHSEED (con documentos de evaluación económica).

#### **Cochrane Library plus:**

- #1. BREAST NEOPLASMS término simple (MeSH) OR (breast and (cancer or tumor or neoplas\* or carcinoma\*))
- #2. (intraoperative and radiation and therapy)
- #3. (intraoperative and radiotherapy)
- #4. ioebrt
- #5. iort
- #6. Ioert
- #7. (#2 OR #3 or #4 or #5 or #6)
- #8. #1 AND #7

Límites: 2000-actualidad

#### **CRD Database (HTA, DARE)**

- #1. intraoperative AND radiation AND therapy
- #2. intraoperative AND radiotherapy
- #3. iort
- #4. #1 OR #2 OR #3
- #5. breast
- #6. #4 AND #5

## ✓ BASES DE DATOS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CURSO

### Clinicaltrials.gov

- #1. “breast neoplasms” | Recruiting | radiotherapy
- #2. “breast neoplasms” | Completed | radiotherapy
- #3. “breast neoplasms” | Completed | radiation therapy
- #4. “breast neoplasms” | Recruiting | radiation therapy
- #5. “breast neoplasms” | Recruiting | intraoperative radiotherapy
- #6. “breast neoplasms” | Completed | intraoperative radiotherapy

### Current controlled trials

- #1. “breast neoplasms” AND radiotherapy
- #2. “breast neoplasms” AND radiation therapy
- #3. “breast neoplasms” AND intraoperative radiotherapy

### ICTRP

- #1. Radiotherapy intraoperative AND breast
- #2. intraoperative radiation therapy AND breast
- #3. IORT AND breast

## ✓ BASES DE DATOS GENERALES:

La estrategia empleada en estas bases de datos, Medline, Embase e ISI WoK, ha sido la misma, y que presentamos a continuación:

### MEDLINE (PubMed)

- #1. “Breast Neoplasms”[Mesh]
- #2. (breast AND (cancer\*[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR tumour\*[Title/Abstract] OR carcinom\*[Title/Abstract] OR neoplas\*[Title/Abstract]))

**#3. #1 OR #2**

**#4. (intraoperative[TIAB] AND radiation[TIAB] AND therap\*[TIAB])**

**#5. IORT[TIAB] OR IOERT[TIAB] OR IOEBRT[TIAB]**

**#6. (intraoperative[TIAB] AND radiotherap\*[TIAB])**

**#7. #4 OR #5 OR #6**

**#8. #3 AND #7**

Límites: 2000-actualidad; Humans; English, Italian, French, Spanish, Portuguese

Exclusión de artículos de opinión

### **EMBASE (Ovid)**

**#1. Breast Tumor/**

**#2. (breast AND (cancer OR tumor OR tumour OR tumors OR tumours))**

**#3. #1 OR #2**

**#4. Intraoperative Radiotherapy/**

**#5. iort.ti. OR IORT OR IOERT OR IOEBRT**

**#6. (intraoperative radiotherap\*) OR intraoperative radiation therapy**

**#7. #4 OR #5 OR #6**

**#8. #3 AND #7**

Límites: 2000- actualidad.

Inglés, Francés, Italiano, Castellano, Portugués

### **ISI Web of Knowledge**

**#1. Topic=(breast OR mam\*) OR Title=(breast OR mam\*)**

**#2. Topic=(neoplas\* OR cancer\* OR carcinom\* OR tumor\* OR tumour\*) OR Title=(neoplas\* OR cancer\* OR carcinom\* OR tumor\* OR tumour\*)**

**#3. Topic=(iort OR IORT OR IOERT OR IOEBRT OR (intraoperative AND radiotherap\*) OR “intraoperative radiation therapy”) OR**

Title=(iort OR IORT OR IOERT OR IOEBRT OR (intraoperative AND radiotherap\*) OR “intraoperative radiation therapy”)

#4. #1 AND #2

#5. #3 AND #4

Limits: **2000-English, Spanish, French, Portuguese, Italian**

**Exclusión de artículos de opinión**

## ✓ **BASES DE DATOS ESPAÑOLAS**

### **CSIC-IME (Indice Medico Español)**

#1. JUNT=”mama”,Autores=”mama”,Revista=”mama”,TC=”mama”,  
SS=”mama”,CG=”mama”

#2. JUNT=”cancer rect\*”, Autores=”cancer rect\*”, Revista=”cancer  
rect\*”,TC=”cancer rect\*”,SS=”cancer rect\*”,CG=”cancer rect\*”

#3. #1 AND #2

#4. JUNT=”radioterapia intraoperatoria”, Autores=”radioterapia  
intraoperatoria”, Revista=”radioterapia intraoperatoria”,  
TC=”radioterapia intraoperatoria”, SS=”radioterapia  
intraoperatoria”,CG=”radioterapia intraoperatoria”

#6. JUNT=”terapia radiación”, Autores=”terapia radiación”,  
Revista=”terapia radiación”, TC=”terapia radiación”, SS=”terapia  
radiación”,CG=”terapia radiación”

#5. #3 AND #5

Límites: 2000- actualidad

- ✓ **Buscadores generales:** De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas “endnote”, con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

# Anexo D. Clasificación de la calidad de la evidencia científica

| NIVEL                                                                   | TIPO DISEÑO                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I                                                                       | Evidencia obtenida de una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios relevantes                                                                                                                                                                                 |
| II                                                                      | Evidencia obtenida de al menos un ensayo aleatorizado y controlado bien diseñado                                                                                                                                                                                            |
| III-1                                                                   | Evidencia obtenida de ensayos controlados pseudoaleatorios bien diseñados (asignación alterna u otros métodos)                                                                                                                                                              |
| III-2                                                                   | Evidencia obtenida de estudios comparativos (incluyendo revisiones sistemáticas de estudios comparativos,) con controles concurrentes y asignación no aleatoria, estudios de cohortes, estudios de casos y controles o series temporales interrumpidas con grupo un control |
| III-3                                                                   | Evidencia obtenida de estudios comparativos con controles históricos, estudio de dos o más brazos o series temporales interrumpidas sin grupo control paralelo                                                                                                              |
| IV                                                                      | Evidencia obtenida de series de casos, ya sea post-test o pretest/post-test                                                                                                                                                                                                 |
| Fuente: NHMRC: National Health and Medical Research Council (Australia) |                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## Anexo E. Artículos incluidos en la revisión sistemática del NBCC

| Estudios                                                      | Cita                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nivel evidencia NHMRC |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Comparativo</b><br><br><b>(RIO+WBRT vs WBRT)</b>           | -Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer - Acute toxicity. <i>Onkologie</i> . 2006;29(3):77-82.<br>-Kraus-Tiefenbacher U, Scheda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system. <i>Tumori</i> . 2005;91(4):339-45.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | III-3                 |
| <b>Comparativo</b><br><br><b>(RIO boost vs Boost externo)</b> | -Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametraser G, Menzel C, Deutschmann H, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: Results and considerations. <i>International Journal of Cancer</i> . 2006;118(11):2882-7.<br>-Reitsamer R, Peintinger F, Kopp MC, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation - A sequential intervention study. <i>Strahlentherapie und Onkologie</i> . 2004;180(1):38-44.                                                                                                                                                                    | III-2                 |
| <b>Series de casos</b><br><br><b>(RT única)</b>               | -Petit JY, Veronesi U, Luini A, Orecchia R, Rey PC, Martella S, et al. When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach. <i>Breast</i> . 2005;14(6):527-31.<br>-Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> . 2006;96(1):47-51.<br>-Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Didier F, Giraldo A, et al. The nipple-sparing mastectomy: early results of a feasibility study of a new application of perioperative radiotherapy (ELIOT) in the treatment of breast cancer when mastectomy is indicated. <i>Tumori</i> . 2003;89(3):288-91. | IV                    |
|                                                               | -Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. <i>Ann Surg</i> . 2005;242(1):101-6.<br>-Intra M, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Gennari R, Gatti G, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. <i>Arch Surg</i> . 2005;140(10):936-9.<br>-Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Ciocca M, Galimberti V, et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2005;93(1):55-9.                                                                                         | IV                    |
|                                                               | -Intra M, Leonardi MC, Gatti G, Vento AR, Ciocca M, Veronesi P, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery in patients previously treated with radiotherapy for Hodgkin's disease. <i>Tumori</i> . 2004;90(1):13-6.<br>-Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Ciocca M, Sanchez D, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. <i>Arch Surg</i> . 2003;138(11):1253-6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |
|                                                               | -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. <i>Breast</i> . 2003;12(6):483-90.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |
| <b>Series de casos</b><br><br><b>(RIO boost)</b>              | -Joseph DJ, Bydder S, Jackson LR, Corica T, Hastich DJ, Oliver DJ, et al. Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. <i>ANZ J Surg</i> . 2004;74(12):1043-8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | IV                    |
|                                                               | -Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: Long-term clinical and cosmetic results. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2006;64(5):1410-5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | IV                    |
|                                                               | -Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoca W, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. <i>Eur J Cancer</i> . 2002;38(12):1607-10.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | IV                    |

# Anexo F. Series de casos de tamaño muestral inferior a 150 pacientes

| Cita                        | N       | Reclutamiento                          | Dosis RIO Dispositivo                                       | Seguimiento medio | Observaciones                                                                                           |
|-----------------------------|---------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vanderwalde (102)           | 53      | 2002-2007                              | 15 Gy RIO<br>Mobetron                                       | 69 meses          | Estudio Fase II<br>IBRT:15,1% (8)<br>RL: 15% a 6 años y 13% a 5 años                                    |
| Devene (103)                | 42      | Enero - Julio 2011                     | 20Gy RIO<br>Intrabeam                                       | ---               |                                                                                                         |
| Forouzannia (104)           | 50      | 2009-2011                              | 10 Gy RIOe + 40-50,4 Gy EBRT<br>Mobetron                    | 10 meses          | Resultados de toxicidad                                                                                 |
| Hershko (105)               | 31      | 2006-2010                              | 21 Gy RIOe + (4) EBRT<br>No indica                          | 36 meses          | IBRT: 0%                                                                                                |
| Lohsiriwat (106)            | 7       | 2002-2008                              | 16 Gy ELIOT                                                 | 50 meses          | En 861 pac sometidos a NSM se producen 36 RL<br>(7 enfermedad Paget que describe)                       |
| Sawaki (107, 108)           | 9<br>23 | Fase I: 2007-2008<br>Fase II:2008-2010 | 21 Gy<br>Mobetron                                           | 26 meses          | Estudio fase I-II no aleatorio 1 brazo<br>Fase I (N=9) escalación dosis<br>Fase II (N=23) toxicidad     |
| Senthi (109)                | 55      | 2003-2006                              | 5Gy RIO + 50Gy EBRT<br>Intrabeam                            | 30 meses          | Estudio prospectivo 1 brazo<br>Resultados cosméticos                                                    |
| Wasser(110)                 | 36      | 2002-2010                              | RIO (boost o exclusivo)<br>Intrabeam                        | 14,4 meses        | Grupo investigación TARGIT (centro Alemania)<br>Resultados cosméticos                                   |
| Zang (111)                  | 64      | 2008-2010                              | 8Gy RIO + 50Gy EBRT(16)<br>15Gy(45),20Gy(3) RIO<br>Mobetron | 19,3 meses        | RL: 1,6% (1) a 1 año<br>Resultados cosméticos                                                           |
| Chua (112)                  | 60      | 2003-2005                              | 5Gy RIO + 50Gy EBRT<br>Intrabeam                            | 21 meses          | Estudio prospectivo 1 brazo<br>RL: 0 a 1,75 años<br>Resultados cosméticos                               |
| Dessena (113)               | 30      | 2008-2009                              | 21 Gy RIO<br>Novac7                                         | 11,7 meses        | Supervivencia global: 100%<br>Resultados cosméticos                                                     |
| Elliot (114)                | 67      | 2004-2008                              | 5 Gy RIO + EBRT (11)<br>RIO (49)<br>Intrabeam               | 28,2 meses        | Estudio clínico prospectivo<br>RL: 0 a 2,35 años<br>Resultados cosméticos                               |
| Keshtgar (115)              | 80      | 1998-2008                              | 20Gy<br>Intrabeam                                           | M 38 meses        | Experiencia 3 centros (Australia, Alemania, UK)<br>Equipo investigación TARGIT-A                        |
| Kimple (116, 117)           | 71      | 2003-2007 (71)                         | 15Gy RIO (53)<br>RIO + EBRT (11)<br>Mobetron                | 3,1 años (56)     | Estudio fase II (N=71) Resultados cosméticos<br>IBRT: 8% (7) a 3 años                                   |
| Lemanski (96)               | 42      | 2004-2007<br>N=96 (42)                 | 21 Gy RIOE<br>Saturne 43                                    | 30 meses          | Estudio Montpellier Fase II<br>R: 4,7% (2)<br>Resultados cosméticos                                     |
| Wenz (118)                  | 48      | 2002-2004                              | 20 Gy RIO+ 46-50 EBRT<br>Intrabeam                          | 36 meses          | Influencia intervalo RIO-EBRT en toxicidad tardía                                                       |
| Kraus-Tiefenbacher<br>(119) | 73      | 2002-2004                              | 20Gy RIO + 46Gy EBRT<br>Intrabeam                           | 25 meses          | Toxicidad, resultados cosméticos                                                                        |
| Mussari (120)               | 47      | 2000-2002                              | 20Gy (7), 22Gy(20), 24Gy (20)<br>RIO<br>Elekta              | 48 meses          | Estudio fase I-II<br>R L: 0; R Contralateral: 4,2% (2)<br>Metástasis: 2,1% (1)<br>Resultados cosméticos |

# Anexo G. Proyectos de investigación

- Activos

| TARGeted Intraoperative radioTherapy as a tumour bed Boost (TARGIT-B): To compare targeted intra-operative radiotherapy boost with conventional external beam radiotherapy boost after lumpectomy for breast cancer in women with a high risk of local recurrence |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                         |                                 |                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Características                                                                                                                                                                                                                                                   | Criterios inclusión                                                                                                                                                                             | Intervención                                                                                                                                            | Control                         | Sponsor/colaborador                                            |
| Est. intervención, aleatorio, multicéntrico (UK, USA, UE, CANADA, AUSTRALIA)<br>N=1796<br>Mar 2013-Mar 2022<br>Reclutamiento (ISRCTN43138042)                                                                                                                     | Edad<45 ó<br>Edad>45 y al menos 1: Invasión linfvascular ó >1 ganglio positivo ó >1 tumor en la mama apto para BSC ó<br>Edad>45 si cumplen al menos 2: ER negativo, Grado 3, márgenes positivos | TRAGIT-Boost 20Gy<br><br>RIO (dispositivo Intrabeam)                                                                                                    | External Beam boost<br><br>WBRT | University College London (UK)                                 |
| Accelerated Partial Breast Irradiation Following Lumpectomy for Breast Cancer                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                         |                                 |                                                                |
| Est. intervención, no aleatorio<br>N estimado=400<br>Sep 2002-Dic 2015<br>NCT00185744                                                                                                                                                                             | Edad >40 años<br>Tumor invasivo o ductal<br>Tamaño <2,5 cm                                                                                                                                      | - Lumpectomía<br>- RIO<br>- EBRT 6,5 semanas<br>- Braquiterapia intracavitaria (5 días) (MammoSite)<br>-3 D-CRT (5 días)<br>-Stereotactic APBI (4 días) | Lumpectomía<br>WBRT (6,5 sem)   | Stanford University                                            |
| TARGeted Intraoperative radioTherapy With the INTRABEAM-System as an Advanced Boost in Patients With Breast Cancer - A Quality Control Registry in Germany (TARGIT BQR)                                                                                           |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                         |                                 |                                                                |
| Est. observacional prospectivo ecológico o comunitario<br>N estimado=1000<br>Sep 2011- Reclutamiento (NCT01440010)                                                                                                                                                | Edad: 18-85 años<br>Tumor <3cm                                                                                                                                                                  | RIO 20 Gy (50 kV x-rays)                                                                                                                                | RIO 20Gy<br><br>EBRT 46-50 Gy   | University Hospital Mannheim<br><br>23 publicaciones asociadas |
| Quadrant High Dose Rate Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Early-Stage Breast Cancer: A Pilot Study                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                         |                                 |                                                                |
| Características                                                                                                                                                                                                                                                   | Criterios inclusión                                                                                                                                                                             | Intervención                                                                                                                                            |                                 | Sponsor/colaborador                                            |
| Est. intervencion<br>N estimado=60<br>Oct 2002-Oct 2013<br>NCT00595062                                                                                                                                                                                            | Edad >60 años<br><2cm<br>nodos negativos                                                                                                                                                        | RIO                                                                                                                                                     |                                 | Memorial Sloan-Kettering Cancer Center                         |

| <b>Partial Breast Treatment Using Single Dose Intraoperative Radiotherapy for Patients With Early Stage Breast Cancer - A Feasibility Study With Molecular Analysis of Tumors and Normal Breast Epithelial Tissue</b> |                                                                                    |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Est. intervención,<br>fase 2<br>N=89<br>Feb 2003-Dic 2013<br>NCT00182728                                                                                                                                              | Edad >48 años<br>Tumor invasivo <3 cm<br>Apto cirugía conservadora                 | Cirugía convencional<br>Terapia neoadyuvante<br>RIO                        | UNC Lineberger Comprehensive Cancer<br>Center/National Cancer Institute (NCI)                                                                                                                                      |
| <b>Phase II Study of Intra-operative Electron Irradiation and External Beam Irradiation After Lumpectomy in Patients With Stage T1N0M0 or T2N0M0 Breast Cancer</b>                                                    |                                                                                    |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                    |
| Est. intervención, fase 2<br>N estimado=80<br>Oct 2002-Abr 2013<br>NCT00647582                                                                                                                                        | Edad >18 años<br>Estadio I-II (T1-2,N0,M0)<br><5 cm diámetro<br>Márgenes negativos | Terapia adyuvante<br>Cirugía convencional<br>RIOe - EBRT                   | Mayo Clinic/ National Cancer Institute (NCI)                                                                                                                                                                       |
| <b>Single Fraction Intraoperative Radiotherapy With Electrons: An Option in Breast-Conserving Operable Breast Cancer Stages 0, I and II - Prospective, Single-arm Trial</b>                                           |                                                                                    |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                    |
| Est. intervención, fase 1 y 2<br>N estimado=200<br>Feb 2012-Feb 2022<br>Reclutamiento (NCT01688388)                                                                                                                   | Edad >41 años<br>Tumor invasivo ductal lobular, Estadio I-III<br><2,5cm<br>R0      | RIO 21Gy<br>(6-12MeV)                                                      | St. Joseph Hospital of Orange                                                                                                                                                                                      |
| <b>TARGIT-E (Elderly) Prospective Phase II Study of Intraoperative Radiotherapy (IORT) in Elderly Patients With Small Breast Cancer</b>                                                                               |                                                                                    |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                    |
| Est. intervención,<br>no aleatorio, fase 2<br>N estimado=265<br>Ene 2011-Nov 2025<br>Reclutamiento (NCT01299987)                                                                                                      | Edad >70 años<br>Tumor invasivo<br>cT1c cN0 cM0                                    | RIO 20Gy                                                                   | University Hospital Mannheim<br>(Basado en el protocolo TARGIT-A)                                                                                                                                                  |
| <b>Targeted Intraoperative Radiotherapy United States (TARGIT-US) Phase IV Registry Trial: A Registry Trial of Targeted Intraoperative Radiation Therapy Following Breast-conserving Surgery</b>                      |                                                                                    |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                    |
| Est. intervención,<br>no aleatorio, fase 4<br>N estimado=755<br>May 2012-Dic 2013<br>Reclutamiento (NCT01570998)                                                                                                      | Edad >45 años<br>Tumor invasivo operable<br>T1 y T2 (<3,5cm),N0-1, M0              | RIO<br><br>Dispositivo Intrabeam® Photon Radiosurgery<br>System (max 50Kv) | University of California, San Francisco / H.<br>Lee Moffitt Cancer Center and Research<br>Institute/<br>Northwestern University/<br>Los Angeles Women's Health Clinic of<br>California Hospital and Medical Center |

| Hypofractionated Whole-Breast Irradiation Preceded by Intra-Operative Radiotherapy With Electrons as Anticipated Boost HIOB A New Option in Breast-Conserving Treatment for Operated Breast Cancer Stages I and II |                                                                              |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Est. intervención,<br>no aleatorio, fase 3<br>N estimado=1000<br>Ene 2011-May 2021<br>Reclutamiento<br>(NCT01343459)                                                                                               | Edad >35 años<br>T1-2, N0-1<br>R0(>2mm)                                      | HIOB: RIOe (11Gy) mínimo PTV 90%<br><br>EBRT Hipofraccionada 40,5Gy (15 fracc<br>2,7Gy, 5 fracc/semana)<br>-si terapia hormonal adyuvante empezar tras<br>36-56 días<br>-quimio adyuv 6 meses | Paracelsus Medical University/LKH<br>Klagenfurt/<br>Poznan University of Medical Sciences/<br>San Filippo Neri General Hospital/<br>RWTH Aachen University |
| Intraoperative Boost Radiotherapy With Electrons (IOERT) Followed By Hypofractionated Whole-Breast Irradiation (WBRT)                                                                                              |                                                                              |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                            |
| Est. intervención<br>N estimado=200<br>Ene 2011-Dic 2021<br>Reclutamiento (NCT01295723)                                                                                                                            | Edad >40 años<br>Tumor invasivo ductal lobular, G1-3<br>N0-1<br>R0 (min 2mm) | - WBRT Hipofraccionada (40,5Gy + 10Gy<br>boost) 15fracc<br>-RIOe<br>Dispositivo Mobetron                                                                                                      | St. Joseph Hospital of Orange                                                                                                                              |
| Breast conserving surgery using Accelerated Partial Breast Irradiation in Elderly Patients with breast cancer.                                                                                                     |                                                                              |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                            |
| Est. intervención,<br>no aleatorio, multicéntrico, grupos<br>paralelos<br>N=710<br>Ene 2011-Ene 2014<br>Reclutamiento (NTR2931)                                                                                    | Edad >60 años<br>DCIS, invasivo T1,T2 (<30mm)<br>N0-1                        | 1.RIOe 21Gy<br>(90% isodosis)<br><br>2.EBRT (3D-CRT o IMRT) 3,4Gyx10fracc en<br>2 semanas                                                                                                     | Radiotherapiecentrum West/<br>Zorgvernieuwingsgelden, MC Haaglanden,<br>Radiotherapiecentrum West                                                          |
| Phase II study of Intraoperative radiation therapy in early breast cancer                                                                                                                                          |                                                                              |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                            |
| Est. intervención,<br>no aleatorio, abierto (no cegado),<br>1 brazo<br>N=140<br>May 2010-May 2020<br>Reclutamiento<br>(JPRN000003578)                                                                              | Edad >50 años<br>>2,5 cm<br>N0<br>Márgenes >1cm                              | RIO                                                                                                                                                                                           | Nagoya University school of Medicine                                                                                                                       |

- Completados

| Tolerance Evaluation of Exclusive Intraoperative Radiation Therapy at Different Doses for Breast Cancer Conservative Treatment                                                                    |                                                                                                          |                                                                                                 |                                                          |                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Características                                                                                                                                                                                   | Criterios inclusión                                                                                      | Grupo intervención                                                                              | Grupo control                                            | Sponsor/Colaborador                                                         |
| Intervención,<br>no aleatorio,<br>Fase II-III<br>N=40<br>Abr 2009-Sep 2011<br>NCT01276938                                                                                                         | Edad >45<85<br>No LCIS, Tumor >2,5<br>R0 (>5mm)                                                          | RIO 18Gy<br><br>Acelerador lineal<br>4-10MeV                                                    | RIO 21Gy<br><br>Dispositivo acelerador lineal<br>4-10MeV | National Institute for Cancer<br>Research, Italy                            |
| Targeted Intra-Operative Radiotherapy for the Management of Ductal Carcinoma In-Situ of the Breast (TARGIT-DCIS Trial): Use of Mammography and Breast MRI to Identify Candidates for IORT.        |                                                                                                          |                                                                                                 |                                                          |                                                                             |
| Características                                                                                                                                                                                   | Criterios inclusión                                                                                      | Intervención                                                                                    |                                                          | Sponsor/Colaborador                                                         |
| Intervención,<br>no aleatorio, fase 2<br>N=22<br>Oct 2007-Nov 2014<br>NCT00556907                                                                                                                 | Edad >40 años<br>DCIS <4cm<br>Tumor in situ I<br>Ganglios negativos                                      | 20Gy<br>Dispositivo Intrabeam<br>-Cohorte 1:<br>RIO inmediata<br>-Cohorte 2:<br>retraso RIO     |                                                          | USC/Norris Comprehensive<br>Cancer Center                                   |
| Intraoperative Radiation Therapy to the Tumor Bed for Boost Treatment After Lumpectomy Prior to Whole Breast Radiation in Breast Conservation Candidates                                          |                                                                                                          |                                                                                                 |                                                          |                                                                             |
| Est. intervención, fase 2<br>N=2 pac<br>Nov 2002-Oct 2004<br>NCT00054301                                                                                                                          | Edad >18 años<br>DCIS o invasivo T1,T2,T3<br>(operable)<br>Márgenes negativos o<br>minimamente envueltos | Terapia adyuvante<br>Cirugía convencional<br>RIO                                                |                                                          | Case Comprehensive Cancer<br>Center /<br>National Cancer Institute (NCI)    |
| Phase 2 Study Evaluating the Feasibility and the Reproducibility of Concentrated Radiotherapy and Focalized Electrontherapy During Surgery for the Treatment of Older Patients With Breast Cancer |                                                                                                          |                                                                                                 |                                                          |                                                                             |
| Intervencion,<br>no aleatorio, fase 2<br>N=42 pac<br>Ene 2004-May 2011<br>NCT00556777                                                                                                             | Edad >65 años<br>Estadio I (<20mm)<br>N0                                                                 | Disección ganglios linfáticos axilares, cirugía convencional, biopsia<br>ganglio centinela, RIO |                                                          | Centre Val d'Aurelle - Paul<br>Lamarque/ National Cancer<br>Institute (NCI) |
| Phase II Study of Intra-operative Electron Irradiation and Hypofractionated External Beam Irradiation After Lumpectomy in Patients With Stage T1N0M0 or T2N0M0 Breast Cancer                      |                                                                                                          |                                                                                                 |                                                          |                                                                             |
| Intervención,<br>fase 2<br>N=50<br>Ene 2005-Ago 2007<br><br>NCT00602108                                                                                                                           | Edad >21 años<br>Tumor invasivo (<5cm)<br>Estadio I-IIA (T1-2 N0 M0)<br>Márgenes negativos               | Terapia adyuvante<br>Cirugía convencional<br>HYPORT<br>RIOe                                     |                                                          | Mayo Clinic /<br>National Cancer Institute (NCI)                            |

## Anexo H. Tablas de evidencia: RIO como refuerzo del tratamiento convencional de radiación de la mama

| Autor<br>Localización                     | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|------------|-------|--|------|------|----|-------|-------|----|------|-------|----|------|-------|----|------|------|----|-------|-------|----|------|-------|--|------|------|--|--------|-------|-------|-------|---------|------|------|--|--|------|------|--|---|-------|-------|-------|---|------|------|--|--|--------|--|----------|--|--|----|----|----|----|------|------|-------|----|---|------|----|----|----|---|--|-------|--|-------|--|------|-------|--|------|-------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--|------|--|----|----|----|----|----|----|---|----|--|------|------|----|---|---|------|---|----|-----|---|----|-----|----|---|-----|---|---|--|------|------|------|---|---|------|----|----|-------|
| Piroth (53)<br><br>Alemania<br><br>(2012) | <p>-OBJETIVO:<br/>Comparar los cambios mamográficos en el tejido mamario tras BCS+EBRT y radioterapia adyuvante con refuerzo intraoperatorio (IO-B) ó refuerzo percutáneo (FP-B).</p> <p>-DISEÑO:<br/>Series de casos comparadas</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Pacientes con cáncer de mama estadio I/II tratados de forma consecutiva en el centro.<br/>Criterios para administrar IO-B:<br/>edad ≤50 años ó tamaño ≥2cm ó márgenes resección &lt;5mm ó invasión vasos linfáticos peritumorales</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN (IO-B):<br/>Componente intraductal extenso o localización del tumor próximo a la piel, resección alcanza músculo pectoral y no es viable aproximar el tejido mamario por encima del músculo</p> <p>-PERIODO:<br/>2006-2008</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no<br/>-FINANCIACIÓN: no indica</p> | <p>-Edad (media) años:</p> <table><tr><td>IO-B</td><td>57 (30-84)</td><td></td></tr><tr><td>FP-B</td><td>58 (34-85)</td><td>p=0,4</td></tr></table> <p>-Tipo tumor-grado:</p> <table><tr><td></td><td>IO-B</td><td>FP-B</td></tr><tr><td>T1</td><td>10/20</td><td>16/33</td></tr><tr><td>T2</td><td>9/20</td><td>17/33</td></tr><tr><td>T3</td><td>1/20</td><td>-----</td></tr><tr><td>G1</td><td>2/20</td><td>4/20</td></tr><tr><td>G2</td><td>11/20</td><td>18/33</td></tr><tr><td>G3</td><td>7/20</td><td>11/33</td></tr></table> <p>-Histología:</p> <table><tr><td></td><td>IO-B</td><td>FP-B</td><td></td></tr><tr><td>Ductal</td><td>14/20</td><td>24/33</td><td>p=0,6</td></tr><tr><td>Lobular</td><td>6/20</td><td>9/33</td><td></td></tr></table> <p>-Estado receptor:</p> <table><tr><td></td><td>IO-B</td><td>FP-B</td><td></td></tr><tr><td>+</td><td>17/20</td><td>31/33</td><td>p=0,3</td></tr><tr><td>-</td><td>3/20</td><td>2/33</td><td></td></tr></table> <p>-Tratamiento adyuvante:</p> <table><tr><td></td><td colspan="2">Quimio</td><td colspan="2">Antihorm</td></tr><tr><td></td><td>Si</td><td>No</td><td>Si</td><td>No</td></tr><tr><td>IO-B</td><td>9/20</td><td>11/20</td><td>17</td><td>3</td></tr><tr><td>FP-B</td><td>14</td><td>19</td><td>31</td><td>2</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">p=0,1</td><td colspan="2">p=0,3</td></tr></table> <p>-Estado resección (sano ≥2 mm):</p> <table><tr><td>IO-B</td><td>20/20</td><td></td></tr><tr><td>FP-B</td><td>32/33</td><td>p=0,4</td></tr></table> <p>-Seguimiento medio (meses): 27<br/>Rango: 7-59 meses</p> | IO-B                       | 57 (30-84)          |           | FP-B               | 58 (34-85) | p=0,4 |  | IO-B | FP-B | T1 | 10/20 | 16/33 | T2 | 9/20 | 17/33 | T3 | 1/20 | ----- | G1 | 2/20 | 4/20 | G2 | 11/20 | 18/33 | G3 | 7/20 | 11/33 |  | IO-B | FP-B |  | Ductal | 14/20 | 24/33 | p=0,6 | Lobular | 6/20 | 9/33 |  |  | IO-B | FP-B |  | + | 17/20 | 31/33 | p=0,3 | - | 3/20 | 2/33 |  |  | Quimio |  | Antihorm |  |  | Si | No | Si | No | IO-B | 9/20 | 11/20 | 17 | 3 | FP-B | 14 | 19 | 31 | 2 |  | p=0,1 |  | p=0,3 |  | IO-B | 20/20 |  | FP-B | 32/33 | p=0,4 | <p>-N= 53</p> <p>-BCS + EBRT 50,6Gy</p> <p>-Dosis radiación:<br/>Intervención N=20 pac<br/>IOB: refuerzo de 10Gy en una sola dosis, 90% de la dosis a lo largo del eje central (energía mediana 5MeV). Dosis máxima a las costillas restringido a 9Gy</p> <p>-Control N=33 pac<br/>FP-B: refuerzo de electrones (mediana 12 MeV) inmediato tras EBRT. Dosis total en lecho del tumor se incrementa de 50,4Gy a 61,2Gy</p> <p>Dispositivo Novac7<br/>Electrones (3-9 MeV)</p> | <p>-No indica</p> | <p>Necrosis grasa:<br/>p=0.02</p> <table><tr><td colspan="2">IO-B</td><td colspan="2">FP-B</td></tr><tr><td>si</td><td>no</td><td>si</td><td>no</td></tr><tr><td>10</td><td>10</td><td>6</td><td>27</td></tr></table> <p>-Cicatrización parenquimal: p=0.02</p> <table><tr><td></td><td>IO-B</td><td>FP-B</td></tr><tr><td>No</td><td>1</td><td>4</td></tr><tr><td>G. 1</td><td>3</td><td>10</td></tr><tr><td>G.2</td><td>5</td><td>12</td></tr><tr><td>G.3</td><td>10</td><td>6</td></tr><tr><td>G.4</td><td>1</td><td>1</td></tr></table> <p>-Engrosamiento de la piel:<br/>p=0.1</p> <table><tr><td></td><td>IO-B</td><td>FP-B</td></tr><tr><td>&gt;3mm</td><td>5</td><td>3</td></tr><tr><td>≤3mm</td><td>15</td><td>30</td></tr></table> | IO-B |  | FP-B |  | si | no | si | no | 10 | 10 | 6 | 27 |  | IO-B | FP-B | No | 1 | 4 | G. 1 | 3 | 10 | G.2 | 5 | 12 | G.3 | 10 | 6 | G.4 | 1 | 1 |  | IO-B | FP-B | >3mm | 5 | 3 | ≤3mm | 15 | 30 | III-2 |
| IO-B                                      | 57 (30-84)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| FP-B                                      | 58 (34-85)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
|                                           | IO-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | FP-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| T1                                        | 10/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 16/33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| T2                                        | 9/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 17/33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| T3                                        | 1/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| G1                                        | 2/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| G2                                        | 11/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 18/33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| G3                                        | 7/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 11/33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
|                                           | IO-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | FP-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| Ductal                                    | 14/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 24/33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | p=0,6                      |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| Lobular                                   | 6/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 9/33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
|                                           | IO-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | FP-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| +                                         | 17/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 31/33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | p=0,3                      |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| -                                         | 3/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2/33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
|                                           | Quimio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Antihorm                   |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
|                                           | Si                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | No                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Si                         | No                  |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| IO-B                                      | 9/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 11/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 17                         | 3                   |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| FP-B                                      | 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 31                         | 2                   |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
|                                           | p=0,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | p=0,3                      |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| IO-B                                      | 20/20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| FP-B                                      | 32/33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | p=0,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| IO-B                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | FP-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| si                                        | no                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | si                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | no                         |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| 10                                        | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 27                         |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
|                                           | IO-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | FP-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| No                                        | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| G. 1                                      | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| G.2                                       | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| G.3                                       | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| G.4                                       | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
|                                           | IO-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | FP-B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| >3mm                                      | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |
| ≤3mm                                      | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |            |       |  |      |      |    |       |       |    |      |       |    |      |       |    |      |      |    |       |       |    |      |       |  |      |      |  |        |       |       |       |         |      |      |  |  |      |      |  |   |       |       |       |   |      |      |  |  |        |  |          |  |  |    |    |    |    |      |      |       |    |   |      |    |    |    |   |  |       |  |       |  |      |       |  |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |  |      |  |    |    |    |    |    |    |   |    |  |      |      |    |   |   |      |   |    |     |   |    |     |    |   |     |   |   |  |      |      |      |   |   |      |    |    |       |

| Autor<br>Localización                                                                                           | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tratamiento<br>Dispositivo                                                                                                                                                                            | Resultados eficacia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Seguridad  | Nivel<br>evidencia |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------|
| Vaidya (52)<br>(2011)<br>Vaidya (51)<br>(2006)<br><br>Londres,<br>Alemania, Italia,<br>Nueva York,<br>Australia | <p>-OBJETIVO:<br/>Actualización de los resultados de eficacia y seguridad de la RIO de un estudio anterior (5 años)</p> <p>-DISEÑO:<br/>Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Casos consecutivos no seleccionados, de cualquier edad, con diagnóstico de cáncer de mama invasivo adecuado para cirugía conservadora. Tumores unifocales no &gt;4 cm de diámetro. Sin restricciones sobre tipo de tumor, grado, estado receptores o afectación ganglios linfáticos axilares</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN: no indica</p> <p>-PERIODO:<br/>1998-2005</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: si</p> <p>-FINANCIACIÓN: subvenciones/donaciones de Photoelectron Corp y de Carl Zeiss</p> | <p>-Edad media (años): 57 (rango 28-83)<br/>≤40 (21), 41-45 (24), 46-50 (50), 51-55 (34), 56-60 (45), 61-65 (44), 66-70 (40), 71-75 (27), &gt;75 (14)</p> <p>-Características tumor:<br/>Tamaño (cm):<br/>&lt;1: 63<br/>1-2: 172<br/>2,1-3: 52<br/>&gt;3: 9<br/>Desconocido: 4</p> <p>Grado 1: 67<br/>Grado 2: 146<br/>Grado 3: 86<br/>Desconocido: 1</p> <p>Ganglios negativos: 204<br/>Ganglios positivos: 87<br/>Desconocido: 9</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 60,5<br/>Rango: 10-122 meses<br/>-Pérdidas seguimiento: ninguna</p> | <p>-N=299</p> <p>BCS (lumpectomía)<br/>+<br/>RIO 20 Gy<br/>(en la superficie del aplicador, y 5-7 Gy a 1 cm profundidad)<br/>+<br/>EBRT 45-50 Gy</p> <p>Dispositivo Intrabeam<br/>(Rayos X, 50kV)</p> | <p>-SG: no indica<br/>-SLE: no indica</p> <p>-IBTR: 1,73% a 5 años<br/>(8 /299 pac )<br/>-RL: 1,04% a 5 años<br/>(5/8 recurrencias)</p> <p>4/8 IBTR se produjeron en<br/>&lt;50 años (2,1% a 5 años)</p> <p>-Metástasis distante:1,7%<br/>(5/299)</p> <p>-Mortalidad: 3,4%<br/>(5/299 no debido al cáncer de mama y 5/299 por metástasis del cáncer de mama)</p> | -No indica | IV                 |

| Autor<br>Localización                                     | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|------|--------|-----|--------|--|--------|--------|---------|-----|--------|--|-----|-----|--------|--|-----|--------|----------|-------|-------|----------------|------|-------|-----|--------|--|----|------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----|--------|-------------|----|----|----------|----|----|--------------------|---|----|--|-----|--------|-----------|----|----|--------------|----|----|------------------------------------|----|----|--------------------------|----|----|-----|-------------|--------|-------------|-------|
| Kraus-<br>Tiefenbacher (54)<br><br>Alemania<br><br>(2010) | -OBJETIVO:<br>Determinar la frecuencia y volumen de formación de seroma tras BCS con/sin RIO<br><br>-DISEÑO:<br>Controlado, no aleatorio, retrospectivo, comparativo<br><br>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br>No indica<br><br>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br>No indica<br><br>-PERIODO:<br>Grupo RIO: 2005-2007<br>Grupo No-RIO: 2005-2007<br><br>-CONFLICTO INTERÉS: no<br>-FINANCIACIÓN: no indica | -Edad media (años): <table><tr><td>RIO</td><td>No-RIO</td><td></td></tr><tr><td>63,3</td><td>63,8</td><td>p=0,66</td></tr></table><br>-Volumen de la mama (mL): <table><tr><td>RIO</td><td>No-RIO</td><td></td></tr><tr><td>1263,9</td><td>1088,6</td><td>p=0,004</td></tr></table><br>-Tamaño tumor (cm): <table><tr><td>RIO</td><td>No-RIO</td><td></td></tr><tr><td>1,8</td><td>1,7</td><td>p=0,41</td></tr></table><br>-Tipo tumor: <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>No-RIO</td></tr><tr><td>Invasivo</td><td>73/71</td><td>75/86</td></tr><tr><td>Ductal in situ</td><td>0/71</td><td>13/86</td></tr></table><br>-Seguimiento: Intervalo BCS-CT scanner (días): <table><tr><td>RIO</td><td>No-RIO</td><td></td></tr><tr><td>33</td><td>41,5</td><td>p=0,04</td></tr></table><br>-Pérdidas seguimiento: ninguna | RIO                        | No-RIO              |           | 63,3               | 63,8 | p=0,66 | RIO | No-RIO |  | 1263,9 | 1088,6 | p=0,004 | RIO | No-RIO |  | 1,8 | 1,7 | p=0,41 |  | RIO | No-RIO | Invasivo | 73/71 | 75/86 | Ductal in situ | 0/71 | 13/86 | RIO | No-RIO |  | 33 | 41,5 | p=0,04 | -N=157<br><br>-Grupo RIO:<br>N=71 pac<br>20Gy RIO en la superficie del aplicador<br><br>-Grupo Control:<br>N=86 pac<br>No indica<br><br>Dispositivo Intrabeam<br>Rayos X 50kV | -SG: no indica<br>-SLE: no indica<br>-RECURRENCIA: no indica<br>-MORTALIDAD: no indica | -CALIDAD DE VIDA: no indica<br>-SEROMA HALLADO EN EXAMEN CLÍNICO: <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>NO-RIO</td></tr><tr><td>No palpable</td><td>56</td><td>68</td></tr><tr><td>Palpable</td><td>14</td><td>10</td></tr><tr><td>Palpable y punción</td><td>3</td><td>10</td></tr></table><br>-SEROMA HALLADO EN ESCÁNER (CT): <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>NO-RIO</td></tr><tr><td>Seroma-CT</td><td>59</td><td>52</td></tr><tr><td>No seroma-CT</td><td>14</td><td>48</td></tr><tr><td>Seroma-CT pero no hallazgo clínico</td><td>42</td><td>20</td></tr><tr><td>No hallazgo clínico o CT</td><td>14</td><td>49</td></tr></table><br>-VOLUMEN SEROMA-CT (ml):<br>p<0.001 <table><tr><td>RIO</td><td>33,7+/-38,4</td></tr><tr><td>NO-RIO</td><td>18,8+/-34,5</td></tr></table> |  | RIO | NO-RIO | No palpable | 56 | 68 | Palpable | 14 | 10 | Palpable y punción | 3 | 10 |  | RIO | NO-RIO | Seroma-CT | 59 | 52 | No seroma-CT | 14 | 48 | Seroma-CT pero no hallazgo clínico | 42 | 20 | No hallazgo clínico o CT | 14 | 49 | RIO | 33,7+/-38,4 | NO-RIO | 18,8+/-34,5 | III-3 |
| RIO                                                       | No-RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| 63,3                                                      | 63,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | p=0,66                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| RIO                                                       | No-RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| 1263,9                                                    | 1088,6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | p=0,004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| RIO                                                       | No-RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| 1,8                                                       | 1,7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | p=0,41                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
|                                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | No-RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| Invasivo                                                  | 73/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 75/86                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| Ductal in situ                                            | 0/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 13/86                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| RIO                                                       | No-RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| 33                                                        | 41,5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | p=0,04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
|                                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | NO-RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| No palpable                                               | 56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 68                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| Palpable                                                  | 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| Palpable y punción                                        | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
|                                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | NO-RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| Seroma-CT                                                 | 59                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| No seroma-CT                                              | 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| Seroma-CT pero no hallazgo clínico                        | 42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| No hallazgo clínico o CT                                  | 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 49                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| RIO                                                       | 33,7+/-38,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |
| NO-RIO                                                    | 18,8+/-34,5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |           |                    |      |        |     |        |  |        |        |         |     |        |  |     |     |        |  |     |        |          |       |       |                |      |       |     |        |  |    |      |        |                                                                                                                                                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |        |             |    |    |          |    |    |                    |   |    |  |     |        |           |    |    |              |    |    |                                    |    |    |                          |    |    |     |             |        |             |       |

| Autor<br>Localización                                                                                   | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tratamiento<br>Dispositivo                                                                                                                                                                                | Resultados eficacia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Seguridad  | Nivel<br>evidencia |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------|
| Fastner (59)<br><br>European Group<br>of ISORT<br>(Alemania, Austria,<br>Francia, Italia)<br><br>(2013) | <p>-OBJETIVO:<br/>Resultados a largo plazo de un pool de análisis en colaboración con el European Group of Intraoperative Radiotherapy (ISORT)</p> <p>-DISEÑO:<br/>Serie de casos prospectiva<br/>Un pool de análisis de 7 instituciones ISORT-Europe</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Pacientes con cáncer de mama de cualquier grupo de riesgo</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>Mastectomía secundaria inmediata debido a una amplia afectación de los márgenes de resección, RIO como reirradiación para recurrencia local, rechazo del paciente para WBI, WBI hipofraccionada, dosis de refuerzo de RIO no apropiada, pérdida de seguimiento desde la finalización de WBI.</p> <p>-PERIODO:<br/>1998-2009</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no indica</p> <p>-FINANCIACIÓN: no indica</p> | <p>-Edad (años):<br/>&lt;40: 4,8% (53)<br/>40-49: 21% (234)<br/>50-59: 29,4% (326)<br/>≥60: 44,7% (496)</p> <p>-Características tumor:<br/>Tamaño diámetro medio (cm): no indica</p> <p>DCIS: 0,8% (9)<br/>T0: 0,4% (4)<br/>T1: 70% (771)<br/>T2: 27% (298)<br/>T3: 0,5% (6)<br/>Desconocido: 1,8% (20)</p> <p>IDC: 54,5% (605)<br/>ILC: 8,2% (90)<br/>Invasivo y EIC: 2,2% (24)<br/>Mixto: 8,2% (90)<br/>Otros: 6,4% (71)<br/>Desconocido: 20,4% (226)</p> <p>N0: 62,8% (697)<br/>N+: 33,7% (374)<br/>Nx: 3,4% (38)</p> <p>R0: 95% (1056)<br/>R1/Px: 1,5% (17)</p> <p>Receptor hormonal:<br/>HR+: 81,6% (905)<br/>HR-: 15,5% (171)</p> <p>Tratamiento adyuvante (93%):<br/>-Quimioterapia: 35,4% (392)<br/>-Tratamiento antihormonal: 78,6% (872)<br/>-Ambas: 20,2% (224)</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 72,4<br/>Rango: 0,8-239 meses<br/>-Pérdidas seguimiento: 9,6% (107 pac)</p> | <p>-N=1235 (1109)</p> <p>RI0e 10Gy (6-15 Gy)<br/>+<br/>EBRT 50-54 Gy<br/>(1,7-2,0 Gy)</p> <p>Intervalo tiempo medio RI0e-EBRT:<br/>6,8 semanas (2,3-51)</p> <p>Dispositivo Linac<br/>Energía 4-18 MeV</p> | <p>-SLE: 85,7% (951) a 11 años<br/>-SLE actuarial: 88,6% a 7 años<br/>-SG: 91,4%<br/>-SEE: 94%</p> <p>-RL: 1,5% (16) a 6 años (50% en el mismo cuadrante (verdadera recurrencia) y 50% en otro cuadrante)<br/>-Control local: 99,2% a 6 años<br/>-Metástasis: 9,9% (110)</p> <p>-Mortalidad: 9,5% (106) específica de la enfermedad<br/>4,3% (47)</p> | -No indica | IV                 |

| Autor<br>Localización                    | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tratamiento<br>Dispositivo                                                                                                                               | Resultados eficacia                                                                                                                                                                          | Seguridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nivel<br>evidencia |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Blank (56)<br><br>Alemania<br><br>(2010) | <p>-OBJETIVO:<br/>Resultados a largo plazo tras RIO como refuerzo</p> <p>-DISEÑO:<br/>Series de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>No indica</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>Pacientes aleatorizados en el ensayo TARGIT (n=54), RIO aislada para recurrencia local en una mama previamente radiada (n=22), RIO aislada debido a comorbilidades o metástasis distantes en el momento del diagnóstico o rechazo del paciente (n=41)</p> <p>-PERIODO:<br/>2002-2008</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no</p> <p>-FINANCIACIÓN: Ministerio (FKZ 01ZP0508)</p> | <p>-Edad mediana (años): 61,8 (rango 30-84)</p> <p>-Características del tumor:<br/>Tamaño medio (mm): 16 (rango 5-45)</p> <p>T1: 129/197<br/>T2: 67/197<br/>Tx: 1/197</p> <p>N0: 144/197<br/>N1: 36/197<br/>N2: 15/197<br/>N3: 2/197</p> <p>M0:195/197<br/>M1: 2/197</p> <p>Grado 1: 25/197<br/>Grado 2: 113/197<br/>Grado 3: 45/197<br/>Grado x: 14/197</p> <p>-Seguimiento mediana(meses): 37<br/>Rango :11-75 meses</p> <p>-Pérdidas seguimiento: 3% (6 pac) (no especifica las causas)</p> | <p>N=197 pacientes<br/>20Gy RIO + EBRT</p> <p>20Gy en la superficie del aplicador<br/>Dosis media 20Gy<br/>Rango 6-20Gy</p> <p>Dispositivo Intrabeam</p> | <p>-SG:91,3% a 5 años<br/>-SLE: 81,0% a 5 años</p> <p>-RL: 3% a 5 años<br/>(5 recurrencias locales, 1 DCIS, 1 axilar, 6 contra-laterales)</p> <p>-Metástasis distante:<br/>5,5% (11 pac)</p> | <p>-Calidad de vida: no indica</p> <p>-Toxicidad tardía (escala LENT-SOMA):<br/>N=58 pac a los 5 años</p> <p>.Infección de la herida, retraso cicatrización: no indica<br/>.Hematoseroma: no indica<br/>.Eritema: no indica<br/>.Fibrosis:<br/>Grado 0: 26 (45%)<br/>Grado 1: 10 (17%)<br/>Grado 2: 20 (35%)<br/>Grado 3: 2 (3%)<br/>.Dolor:<br/>Grado 0: 45 (78%)<br/>Grado 1: 9 (15%)<br/>Grado 2: 4 (7%)<br/>.Hiperpigmentación:<br/>Grado 0: 55 (95%)<br/>Grado 1: 2 (3%)<br/>Grado 2: 1 (2%)<br/>.Linfedema:<br/>Grado 0: 56 (97%)<br/>Grado 1: 2 (3%)<br/>.Telangiectasia:<br/>Grado 0: 51 (88%)<br/>Gado 1: 7 (12%)<br/>.Retracción:<br/>Grado 0: 41 (71%)<br/>Grado 1: 17 (29%)</p> | IV                 |

| Autor<br>Localización                   | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tratamiento<br>Dispositivo                                             | Resultados eficacia                                                                                                                                                      | Seguridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nivel<br>evidencia |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Wenz (57)<br><br>Alemania<br><br>(2010) | <p>-OBJETIVO:<br/>Resultados a largo plazo de RIO en un centro</p> <p>-DISEÑO:<br/>Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>No indica</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>Pacientes incluidos en el ensayo TARGIT (n=40), solo RIO en una mama previamente radiada (N=18), no EBRT tras BCS+RIO debido a la presencia de metástasis distante, comorbilidades severas o rechazo del paciente (N=35)</p> <p>-PERIODO:<br/>2002-2007</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: si</p> <p>-FINANCIACIÓN: Ministerio, Dietman Hoppe Stiftung (financiación y becas-donaciones)</p> | <p>-Edad mediana (años): 63 (rango 30-83)</p> <p>-Características del tumor:<br/>Tamaño (cm): no indica</p> <p>T1: 100/154<br/>T2: 55/154</p> <p>N0: 108/154<br/>N1: 34/154<br/>N2: 11/154<br/>N3: 2/154</p> <p>-Seguimiento mediana (meses): 34<br/>Máximo 80</p> <p>-Pérdidas seguimiento: 0,6% (1 pac) (no especifica la causa)</p> | <p>N=154 pac</p> <p>20Gy RIO + EBRT</p> <p>-Dispositivo: Intrabeam</p> | <p>-SG:87% a 5 años<br/>-SLE: 98,5% a 5 años</p> <p>-RL: 1,5% a 5 años<br/>(5 pac , 1DCIS)</p> <p>-Metástasis distante: 5,5%<br/>(11 pac)</p> <p>-Mortalidad: 10/154</p> | <p>-Calidad de vida: no indica</p> <p>-Toxicidad tardía (escala LENT-SOMA):<br/>N=79 pac a los 3 años (5% fibrosis grado 3 a los 3 años y 1 paciente mastectomía secundaria debido a fibrosis)</p> <p>.Infección de la herida, retraso cicatrización: no indica<br/>.Hematoseroma: no indica<br/>.Eritema: no indica<br/>.Fibrosis:<br/>Grado 0: 43%<br/>Grado 1: 22%<br/>Grado 2: 30%<br/>Grado 3: 5%<br/>.Dolor:<br/>Grado 0: 80%<br/>Grado 1: 10%<br/>Grado 2: 9%<br/>Grado 3: 1%<br/>.Hiperpigmentación:<br/>Grado 0: 94%<br/>Grado 1: 5%<br/>Grado 2: 1%<br/>.Linfedema:<br/>Grado 0: 93%<br/>Grado 1: 6%<br/>Grado 2: 0%<br/>Grado 3: 1%<br/>.Telangiectasia:<br/>Grado 0: 94%<br/>Gado 1: 6%<br/>.Retracción:<br/>Grado 0: 81%<br/>Grado 1: 19%</p> <p>(Resultados procedentes de 79 pacientes evaluados tras 36 meses de seguimiento).</p> | IV                 |

| Autor<br>Localización                                                       | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tratamiento<br>Dispositivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Resultados eficacia                                                                                                                                                                                                    | Seguridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nivel<br>evidencia |          |              |     |   |      |     |    |      |     |      |     |     |     |     |     |   |   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|--------------|-----|---|------|-----|----|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|----|
| Ivaldi (58)<br><br>Italia (European<br>Institute<br>Oncology)<br><br>(2008) | -OBJETIVO:<br>Resultados preliminares de seguridad de RIO<br>seguida EBRT<br><br>-DISEÑO:<br>Serie de casos<br><br>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br>Mujeres premenopáusicas <49 años con cáncer<br>invasivo, T1-2, N0-1 candidatas a cirugía<br>conservadora.<br><br>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br>T4, enfermedad multicéntrica, embarazo o<br>lactancia, comorbilidad severa, enfermedad del<br>tejido conectivo (lupus, esclerodermia) y presencia<br>de desórdenes psiquiátricos.<br><br>-PERIODO:<br>2004-2007<br><br>-CONFLICTO INTERÉS: no<br>-FINANCIACIÓN: no indica | -Edad media (años): 41 (rango 24-49)<br><br>-Características tumor:<br>Tamaño diámetro medio (cm): 1,5<br>(rango 0,2-5,5)<br><br>T1mic: 2 (1,0%)<br>T1a: 8 (3,9%)<br>T1b: 33 (16,2%)<br>T1c: 106 (52%)<br>T2: 49 (24%)<br>T3: 1 (0,5%)<br>Tis: 3 (1,5%)<br>Tx: 1 (0,5%)<br>T0: 1 (0,5%)<br><br>IDC: 175 (85,7%)<br>ILC: 11 (5,3%)<br>Mixto: 4 (2,0%)<br>Otros: 11 (5,5%)<br>DCIS: 3 (1,5%)<br><br>Grado 1: 24 (11,7%)<br>Grado 2-3: 167 (81,9%)<br>No evaluable: 13 (6,4%)<br><br>Resección márgenes:<br>negativos: 203 (99,5%)<br>positivos: 1 (0,5%)<br><br>Tratamiento adyuvante:<br>Quimioterapia: 30/200<br>Terapia hormonal: 105/200<br>Ambas: 65/200<br><br>-Seguimiento medio (meses): 11<br>Rango: 6-14,6 meses<br><br>-Pérdidas seguimiento: ninguna | N=204 pac<br><br>Cuadrantectomía<br>+<br>RIO: 12 Gy ELIOT<br>(prescrita al 90% de la dosis a lo largo<br>del eje central, con una profundidad<br>media de 1,5 cm)<br>+<br>EBRT: 37,05 Gy<br><br>1 paciente no recibió EBRT por la<br>aparición de liponecrosis en el área<br>quirúrgica y retraso de la cicatrización de<br>larga duración<br><br>- Intervalo RIO-EBRT: 22 días<br>(rango 15-80)<br><br>(88,3% a las 4 semanas, 10,8% a las 6<br>semanas y 1% >6 semanas)<br><br>-Dispositivo:<br>Novac7, Liac (electrones)(5-7 MeV) | -SG: no indica<br>-SLE: no indica<br><br>-RL: 0 a 8,9 meses<br>-RD: 5 (2,5%) a 8,9 meses<br><br>(2 metástasis en ganglios<br>linfáticos axilares, 2<br>hepáticas, 1 hepática<br>asociada a los ganglios<br>del cuello) | -Calidad de vida: no indica<br>-Toxicidad aguda en la piel (escala<br>RTOG) al finalizar EBRT y tras 1 mes:<br>N=182 pac<br><table><tr><td></td><td>EBRT (%)</td><td>1 mes<br/>(%)</td></tr><tr><td>G 0</td><td>6</td><td>40,2</td></tr><tr><td>G 1</td><td>72</td><td>52,3</td></tr><tr><td>G 2</td><td>19,8</td><td>6,8</td></tr><tr><td>G 3</td><td>2,2</td><td>0,7</td></tr><tr><td>G 4</td><td>0</td><td>0</td></tr></table><br>-Toxicidad tardía (escala LENT-SOMA)<br>N=108 pac a 6 meses, N=64 pac a<br>12 meses:<br>.Fibrosis<br>Grado 0: 34,3%<br>Grado 1: 46,3%<br>Grado 2: 18,5%<br>Grado 3: 0,9%<br>.Dolor:<br>Grado 0: 49%<br>Grado 1: 40,8%<br>Grado 2: 10,2%<br>.Edema<br>Grado 0: 72,2%<br>Grado 1: 22,2%<br>Grado 2: 5,6%<br>.Linfedema:<br>Grado 0: 94,5%<br>Grado 1: 4,6%<br>Grado 2: 0,9%<br>.Telangiectasia:<br>Grado 0: 88%<br>Gado 1: 7,4%<br>Grado 2: 4,6%<br>.Retracción:<br>Grado 0: 63,9 %<br>Grado 1: 28,7%<br>Grado 2: 7,4%<br>.Úlcera:<br>Grado 0: 99,1%<br>Grado 4: 0,9% |                    | EBRT (%) | 1 mes<br>(%) | G 0 | 6 | 40,2 | G 1 | 72 | 52,3 | G 2 | 19,8 | 6,8 | G 3 | 2,2 | 0,7 | G 4 | 0 | 0 | IV |
|                                                                             | EBRT (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 mes<br>(%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |          |              |     |   |      |     |    |      |     |      |     |     |     |     |     |   |   |    |
| G 0                                                                         | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 40,2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |          |              |     |   |      |     |    |      |     |      |     |     |     |     |     |   |   |    |
| G 1                                                                         | 72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 52,3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |          |              |     |   |      |     |    |      |     |      |     |     |     |     |     |   |   |    |
| G 2                                                                         | 19,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |          |              |     |   |      |     |    |      |     |      |     |     |     |     |     |   |   |    |
| G 3                                                                         | 2,2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |          |              |     |   |      |     |    |      |     |      |     |     |     |     |     |   |   |    |
| G 4                                                                         | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |          |              |     |   |      |     |    |      |     |      |     |     |     |     |     |   |   |    |

| Autor<br>Localización                                     | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad  | Nivel<br>evidencia |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|------------|--------------------|-----|---------|-----------|-----------|--|-----|---------|-----|---|------|----|-------|-------|----|-------|-------|----|---|------|----|-------|------|----|-------|-------|----|-------|-------|--|-----|---------|--------|-------|-------|---------|-------|------|----------------|-------|------|-------|------|------|--|-----|---------|----|-------|-------|-------|------|---|-----|-------|-------|-----|------|---|-----|------|------|-----|------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----|------|--------------------|-----------|---------------|---------------------|---|---|------------------------|-----------|-----------|-----------------------|----------------|---------------|--------------------|-----------|---------------|-------|-----------|---------------|------------------------|---|---|----------|-----------|---|---------|-----------|---|--|-----|------|---|----------|----------|---|----------|----------|---|--------|--------|---|---|---|-------|
| Kraus-<br>Tiefenbacher (55)<br><br>Alemania<br><br>(2006) | <p>-OBJETIVO:<br/>Compara la toxicidad aguda y resultados<br/>cosméticos entre RIO administrado como refuerzo<br/>y tratamiento convencional</p> <p>-DISEÑO:<br/>Series de casos comparadas (controles históricos)</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Grupo RIO: tumor primario localizado dentro del<br/>tejido mamario, distancia a la piel ≥2 mm, tamaño<br/>no &gt;5-6 cm y el mayor tamaño del aplicador<br/>Intrabeam 5,0 cm.<br/>Grupo Control: pacientes no adecuados para RIO<br/>por la localización del tumor, tamaño o histología<br/>no invasiva.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>No especifica</p> <p>-PERIODO:<br/>2002-2005 (RIO)<br/>2003-2004 (EBRT)</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: no indica<br/>-FINANCIACIÓN: no indica</p> | <p>-Edad media (años):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>Control</td></tr><tr><td>63 (35-81)</td><td>56 (32-79)</td></tr></table> <p>-Tamaño medio (mm):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>Control</td></tr><tr><td>15 (6-45)</td><td>17 (7-44)</td></tr></table> <p>-Tipo tumor-grado:</p> <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>Control</td></tr><tr><td>Tis</td><td>0</td><td>3/56</td></tr><tr><td>T1</td><td>57/84</td><td>34/56</td></tr><tr><td>T2</td><td>27/84</td><td>15/56</td></tr><tr><td>T4</td><td>0</td><td>1/56</td></tr><tr><td>G1</td><td>16/84</td><td>4/56</td></tr><tr><td>G2</td><td>51/84</td><td>36/56</td></tr><tr><td>G3</td><td>17/84</td><td>10/56</td></tr></table> <p>-Histología:</p> <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>Control</td></tr><tr><td>Ductal</td><td>43/84</td><td>32/56</td></tr><tr><td>Lobular</td><td>19/84</td><td>8/56</td></tr><tr><td>Túbulo-lobular</td><td>14/84</td><td>4/56</td></tr><tr><td>Otros</td><td>8/84</td><td>9/56</td></tr></table> <p>-Afectación ganglios:</p> <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>Control</td></tr><tr><td>N0</td><td>61/84</td><td>29/56</td></tr><tr><td>N1mic</td><td>4/84</td><td>0</td></tr><tr><td>N1a</td><td>13/84</td><td>17/56</td></tr><tr><td>N1c</td><td>1/84</td><td>0</td></tr><tr><td>N2a</td><td>3/84</td><td>4/56</td></tr><tr><td>N3a</td><td>2/84</td><td>0</td></tr></table> <p>-Seguimiento (meses): 6</p> | RIO                        | Control             | 63 (35-81) | 56 (32-79)         | RIO | Control | 15 (6-45) | 17 (7-44) |  | RIO | Control | Tis | 0 | 3/56 | T1 | 57/84 | 34/56 | T2 | 27/84 | 15/56 | T4 | 0 | 1/56 | G1 | 16/84 | 4/56 | G2 | 51/84 | 36/56 | G3 | 17/84 | 10/56 |  | RIO | Control | Ductal | 43/84 | 32/56 | Lobular | 19/84 | 8/56 | Túbulo-lobular | 14/84 | 4/56 | Otros | 8/84 | 9/56 |  | RIO | Control | N0 | 61/84 | 29/56 | N1mic | 4/84 | 0 | N1a | 13/84 | 17/56 | N1c | 1/84 | 0 | N2a | 3/84 | 4/56 | N3a | 2/84 | 0 | <p>N=137</p> <p>-Intervención:<br/>N=84 pac<br/>20Gy RIO + 46Gy EBRT</p> <p>-Control:<br/>N=53 pac<br/>50-66Gy EBRT<br/>(3 pac 50Gy)<br/>(34 pac 56Gy)<br/>(16 pac 50Gy + Boost 14-16Gy)</p> <p>-Dispositivo: Intrabeam<br/>(rayos X, 50kV)</p> | No indica | <p>-Escala toxicidad CTC/EORTC (4-6<br/>meses):</p> <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>EBRT</td></tr><tr><td>Eritema<br/>grado I</td><td>2/78 (3%)</td><td>6/52<br/>(12%)</td></tr><tr><td>Eritema<br/>grado II</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Hiperpig-<br/>mentación</td><td>2/78 (3%)</td><td>1/52 (2%)</td></tr><tr><td>Induración<br/>cavidad</td><td>12/78<br/>(14%)</td><td>8/52<br/>(15%)</td></tr><tr><td>Induración<br/>mama</td><td>2/78 (3%)</td><td>9/52<br/>(17%)</td></tr><tr><td>Edema</td><td>1/78 (1%)</td><td>7/52<br/>(14%)</td></tr><tr><td>Retraso<br/>cicatrizac.</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Mastitis</td><td>2/78 (3%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Seroma*</td><td>1/78 (1%)</td><td>0</td></tr></table> <p>Toxicidad Grado 3/4: 0 (RIO)</p> <p>-Resultados cosméticos (4-6 meses):<br/>escala subjetiva (1: excelente, 2:<br/>bueno, 3:aceptable, 4: peor)</p> <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>EBRT</td></tr><tr><td>1</td><td>25 (32%)</td><td>27 (51%)</td></tr><tr><td>2</td><td>46 (59%)</td><td>24 (45%)</td></tr><tr><td>3</td><td>7 (9%)</td><td>2 (4%)</td></tr><tr><td>4</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> <p>*La formación de seromas fue<br/>evaluada específicamente en un<br/>estudio posterior (54)</p> |  | RIO | EBRT | Eritema<br>grado I | 2/78 (3%) | 6/52<br>(12%) | Eritema<br>grado II | 0 | 0 | Hiperpig-<br>mentación | 2/78 (3%) | 1/52 (2%) | Induración<br>cavidad | 12/78<br>(14%) | 8/52<br>(15%) | Induración<br>mama | 2/78 (3%) | 9/52<br>(17%) | Edema | 1/78 (1%) | 7/52<br>(14%) | Retraso<br>cicatrizac. | 0 | 0 | Mastitis | 2/78 (3%) | 0 | Seroma* | 1/78 (1%) | 0 |  | RIO | EBRT | 1 | 25 (32%) | 27 (51%) | 2 | 46 (59%) | 24 (45%) | 3 | 7 (9%) | 2 (4%) | 4 | 0 | 0 | III-3 |
| RIO                                                       | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| 63 (35-81)                                                | 56 (32-79)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| RIO                                                       | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| 15 (6-45)                                                 | 17 (7-44)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
|                                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Tis                                                       | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| T1                                                        | 57/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 34/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| T2                                                        | 27/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 15/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| T4                                                        | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| G1                                                        | 16/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| G2                                                        | 51/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 36/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| G3                                                        | 17/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 10/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
|                                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Ductal                                                    | 43/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 32/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Lobular                                                   | 19/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 8/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Túbulo-lobular                                            | 14/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Otros                                                     | 8/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
|                                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| N0                                                        | 61/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 29/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| N1mic                                                     | 4/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| N1a                                                       | 13/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 17/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| N1c                                                       | 1/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| N2a                                                       | 3/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4/56                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| N3a                                                       | 2/84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
|                                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Eritema<br>grado I                                        | 2/78 (3%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 6/52<br>(12%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Eritema<br>grado II                                       | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Hiperpig-<br>mentación                                    | 2/78 (3%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1/52 (2%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Induración<br>cavidad                                     | 12/78<br>(14%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8/52<br>(15%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Induración<br>mama                                        | 2/78 (3%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9/52<br>(17%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Edema                                                     | 1/78 (1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 7/52<br>(14%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Retraso<br>cicatrizac.                                    | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Mastitis                                                  | 2/78 (3%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| Seroma*                                                   | 1/78 (1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
|                                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| 1                                                         | 25 (32%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 27 (51%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| 2                                                         | 46 (59%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 24 (45%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| 3                                                         | 7 (9%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2 (4%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |
| 4                                                         | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |     |         |           |           |  |     |         |     |   |      |    |       |       |    |       |       |    |   |      |    |       |      |    |       |       |    |       |       |  |     |         |        |       |       |         |       |      |                |       |      |       |      |      |  |     |         |    |       |       |       |      |   |     |       |       |     |      |   |     |      |      |     |      |   |                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |     |      |                    |           |               |                     |   |   |                        |           |           |                       |                |               |                    |           |               |       |           |               |                        |   |   |          |           |   |         |           |   |  |     |      |   |          |          |   |          |          |   |        |        |   |   |   |       |

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; SEE: supervivencia específica de la enfermedad; RL: recurrencia local; RD: recurrencia distante; ISORT: International Society of Intraoperative Radiotherapy.

# Anexo I. Tablas de evidencia: RIO como única modalidad de radioterapia de la mama

| Autor<br>Localización                                                        | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad  | Nivel<br>evidencia |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|------------|--------------------|---------|---------|-------|----------|----------|-------|----------|----------|-------|----------|----------|-----|---------|---------|--|------------|---------|--------|-----------|-----------|---------|---------|---------|-------|---------|---------|-------------|---------|---------|----|--------------|---------|----|----------|----------|-----|----------|----------|----|----------|----------|-------------|---------|---------|--|---------|--|--|--|------------|--|--|---|---|---|---|-----|----|-----|----|----|----|----|----|---|-----|----|----|----|----|----|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------|---------|-------|----------|--------|-----------|---------|-------|-----------|--------|-----------|---------|-------|-----------|--------|-----------|---------|-------|----------|--------|----------|---------|-------|-----------|--------|-----------|---------|-------|-----------|-----------|
| Vaidya (60, 61)<br><br>Internacional (28<br>centros, 9 países)<br><br>(2010) | <p>-OBJETIVO:<br/>Comparar RIO con la política convencional de radiación externa de toda la mama</p> <p>-DISEÑO:<br/>Prospectivo, aleatorizado, no inferior a ensayo fase III (TARGIT-A)</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Mujeres con cáncer de mama inicial, aptas para amplia escisión local en carcinoma ductal invasivo, unifocal en examen e imagen convencional; edad ≥45 años; tamaño tumor &lt;3,5 cm; sin restricciones sobre grado histológico y estado ganglios linfáticos.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>Diagnóstico preoperatorio de carcinoma lobular</p> <p>-PERIODO:<br/>Intervención: 2000-2010<br/>Control: 2000-2010</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS: No<br/>Financiado por University Collage Hospital (UCLH)/ UCL Comprehensive Biomedical Research Center. UCL Charities, National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programe, Ninewells Cancer Campaing, National Health and Medical Research Council, y German Federal Ministry of Education and Research</p> | <p>-Edad (años):</p> <table><tr><td></td><td>Intervención</td><td>Control</td></tr><tr><td>&lt;45</td><td>17/1113</td><td>10/1119</td></tr><tr><td>45-54</td><td>212/1113</td><td>167/1119</td></tr><tr><td>55-64</td><td>443/1113</td><td>464/1119</td></tr><tr><td>65-74</td><td>355/1113</td><td>381/1119</td></tr><tr><td>&gt;74</td><td>86/1113</td><td>97/1119</td></tr></table> <p>-Tipo Tumor:</p> <table><tr><td></td><td>Intervenc.</td><td>Control</td></tr><tr><td>Ductal</td><td>1012/1070</td><td>1018/1079</td></tr><tr><td>Lobular</td><td>47/1070</td><td>45/1079</td></tr><tr><td>Mixto</td><td>32/1070</td><td>35/1079</td></tr><tr><td>Desconocido</td><td>43/1113</td><td>40/1119</td></tr></table> <p>-Tamaño:</p> <table><tr><td>cm</td><td>Intervención</td><td>Control</td></tr><tr><td>&lt;1</td><td>381/1056</td><td>388/1061</td></tr><tr><td>1-2</td><td>531/1056</td><td>519/1061</td></tr><tr><td>&gt;2</td><td>144/1056</td><td>154/1061</td></tr><tr><td>desconocido</td><td>57/1113</td><td>58/1119</td></tr></table> <p>- Grado y Estado ganglionar:</p> <table><tr><td></td><td colspan="4">Grado %</td><td colspan="2">Ganglios %</td></tr><tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>0</td><td>1-3</td><td>&gt;3</td></tr><tr><td>Int</td><td>33</td><td>52</td><td>15</td><td>82</td><td>15</td><td>4</td></tr><tr><td>Con</td><td>36</td><td>49</td><td>15</td><td>84</td><td>14</td><td>2</td></tr></table> <p>-Seguimiento:<br/>Ambos grupos: mediana 2 años<br/>-Pérdidas seguimiento:<br/>Intervención: 4, 13 desconocido<br/>Control: 11, 17 desconocido</p> |                            | Intervención        | Control    | <45                | 17/1113 | 10/1119 | 45-54 | 212/1113 | 167/1119 | 55-64 | 443/1113 | 464/1119 | 65-74 | 355/1113 | 381/1119 | >74 | 86/1113 | 97/1119 |  | Intervenc. | Control | Ductal | 1012/1070 | 1018/1079 | Lobular | 47/1070 | 45/1079 | Mixto | 32/1070 | 35/1079 | Desconocido | 43/1113 | 40/1119 | cm | Intervención | Control | <1 | 381/1056 | 388/1061 | 1-2 | 531/1056 | 519/1061 | >2 | 144/1056 | 154/1061 | desconocido | 57/1113 | 58/1119 |  | Grado % |  |  |  | Ganglios % |  |  | 1 | 2 | 3 | 0 | 1-3 | >3 | Int | 33 | 52 | 15 | 82 | 15 | 4 | Con | 36 | 49 | 15 | 84 | 14 | 2 | <p>-Dosis radiación:<br/>Interv (brazo A)<br/>N=996/1113 pac</p> <p>20 Gy que se atenúan a 5-7Gy a 1cm de profundidad</p> <p>-RIO: 854/996 (86%)<br/>-RIO+EBRT: 142/996 (14%)</p> <p>Control (brazo B)<br/>N=1025/1119 pac</p> <p>40-56 Gy con/sin refuerzo de 10-16Gy</p> <p>-Dispositivo:<br/>Intrabeam; Carl Zeiss<br/>Rayos X,50Kv</p> | <p>-Calidad de vida:<br/>no indica</p> <p>-S.G: no indica<br/>-SLE: no indica</p> <p>-RL(4 años):<br/>Intervención: 6 (1,2%; 0,53-2,71)<br/>Control: 5 (0,95%; 0,39-2,31) p=0,41</p> <p>-RD:<br/>Intervención:<br/>4 (axilar), 1 (local no controlada en fallecimiento)<br/>Control:<br/>3 (axilar), 1 (local no controlada en fallecimiento)</p> | <p>-Seroma que necesita más de 3 aspiraciones:</p> <table><tr><td>Interv</td><td>23 (2,1%)</td><td rowspan="2">p=0,012</td></tr><tr><td>Contr</td><td>9 (0,8%)</td></tr></table> <p>-Laceración de piel:</p> <table><tr><td>Interv</td><td>31 (2,8%)</td><td rowspan="2">p=0,155</td></tr><tr><td>Contr</td><td>21 (1,9%)</td></tr></table> <p>-Infección que precisa ATB iv o intervención quirúrgica:</p> <table><tr><td>Interv</td><td>20 (1,8%)</td><td rowspan="2">p=0,292</td></tr><tr><td>Contr</td><td>14 (1,3%)</td></tr></table> <p>-Hematoma que precisa intervención quirúrgica:</p> <table><tr><td>Interv</td><td>11 (0,6%)</td><td rowspan="2">p=0,002</td></tr><tr><td>Contr</td><td>7 (0,5%)</td></tr></table> <p>-Toxicidad grado 3-4 (RTOG):</p> <table><tr><td>Interv</td><td>6 (0,5%)</td><td rowspan="2">p=0,002</td></tr><tr><td>Contr</td><td>23 (2,1%)</td></tr></table> <p>Ningún paciente toxicidad grado 4</p> <p>-Toxicidad mayor RTOG grado 3-4:</p> <table><tr><td>Interv</td><td>37 (3,3%)</td><td rowspan="2">p=0,443</td></tr><tr><td>Contr</td><td>44 (3,9%)</td></tr></table> | Interv | 23 (2,1%) | p=0,012 | Contr | 9 (0,8%) | Interv | 31 (2,8%) | p=0,155 | Contr | 21 (1,9%) | Interv | 20 (1,8%) | p=0,292 | Contr | 14 (1,3%) | Interv | 11 (0,6%) | p=0,002 | Contr | 7 (0,5%) | Interv | 6 (0,5%) | p=0,002 | Contr | 23 (2,1%) | Interv | 37 (3,3%) | p=0,443 | Contr | 44 (3,9%) | ECA<br>II |
|                                                                              | Intervención                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| <45                                                                          | 17/1113                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10/1119                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| 45-54                                                                        | 212/1113                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 167/1119                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| 55-64                                                                        | 443/1113                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 464/1119                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| 65-74                                                                        | 355/1113                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 381/1119                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| >74                                                                          | 86/1113                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 97/1119                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
|                                                                              | Intervenc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Ductal                                                                       | 1012/1070                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1018/1079                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Lobular                                                                      | 47/1070                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 45/1079                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Mixto                                                                        | 32/1070                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 35/1079                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Desconocido                                                                  | 43/1113                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 40/1119                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| cm                                                                           | Intervención                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| <1                                                                           | 381/1056                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 388/1061                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| 1-2                                                                          | 531/1056                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 519/1061                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| >2                                                                           | 144/1056                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 154/1061                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| desconocido                                                                  | 57/1113                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 58/1119                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
|                                                                              | Grado %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     | Ganglios % |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
|                                                                              | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3                          | 0                   | 1-3        | >3                 |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Int                                                                          | 33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 15                         | 82                  | 15         | 4                  |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Con                                                                          | 36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 49                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 15                         | 84                  | 14         | 2                  |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Interv                                                                       | 23 (2,1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | p=0,012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Contr                                                                        | 9 (0,8%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Interv                                                                       | 31 (2,8%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | p=0,155                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Contr                                                                        | 21 (1,9%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Interv                                                                       | 20 (1,8%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | p=0,292                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Contr                                                                        | 14 (1,3%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Interv                                                                       | 11 (0,6%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | p=0,002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Contr                                                                        | 7 (0,5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Interv                                                                       | 6 (0,5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | p=0,002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Contr                                                                        | 23 (2,1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Interv                                                                       | 37 (3,3%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | p=0,443                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |
| Contr                                                                        | 44 (3,9%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |            |                    |         |         |       |          |          |       |          |          |       |          |          |     |         |         |  |            |         |        |           |           |         |         |         |       |         |         |             |         |         |    |              |         |    |          |          |     |          |          |    |          |          |             |         |         |  |         |  |  |  |            |  |  |   |   |   |   |     |    |     |    |    |    |    |    |   |     |    |    |    |    |    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |           |         |       |          |        |           |         |       |           |        |           |         |       |           |        |           |         |       |          |        |          |         |       |           |        |           |         |       |           |           |

| Autor<br>Localización                     | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|--|------------|---------|-----|-----------|-----------|-----|------------|------------|-----|-------------|-------------|----|-----------|------------|--|------------|---------|-----------------|-------------|-------------|------|-----------|------------|--------------|-----------------|---------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|----------|------------|---------|------|-----|-------------|----------|------------|---------|-------------|-----|-------------|----------|------------|---------|------------|-----|-------------|----------|------------|---------|------------|-----|------------|----------|------------|---------|------------|-----|------------|----------|------------|---------|------------|-----|-------------|----------|------------|---------|------------|-------|
| Engel (65)*<br><br>Alemania<br><br>(2013) | <p>-OBJETIVO:<br/>Volver a analizar los cambios postoperatorios en un subgrupo de pacientes enrolados en el ensayo TARGIT de un centro participante en dicho ensayo</p> <p>-DISEÑO:<br/>Comparativo, retrospectivo, único centro<br/>Evaluación retrospectiva de las mamografías por 2 radiólogos de 12 y 10 años de experiencia y cegados</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>51 pacientes enrolados en TARGIT-A</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>No indica</p> <p>-PERIODO:<br/>2002-2006</p> <p>-CONFLICTO INTERÉS:<br/>No indica</p> | <p>-Edad años:</p> <table><tr><td>Intervención</td><td>65 (rango 47-81)</td></tr><tr><td>Control</td><td>63 (rango 50-78)</td></tr></table> <p>-Categoría Tumor:</p> <table><tr><td></td><td>Intervenc.</td><td>Control</td></tr><tr><td>T1a</td><td>1/27 (4%)</td><td>1/21 (5%)</td></tr><tr><td>T1b</td><td>7/27 (26%)</td><td>3/21 (15%)</td></tr><tr><td>T1c</td><td>18/27 (67%)</td><td>13/21 (65%)</td></tr><tr><td>T2</td><td>1/27 (4%)</td><td>3/21 (15%)</td></tr></table> <p>-Histología:</p> <table><tr><td></td><td>Intervenc.</td><td>Control</td></tr><tr><td>Ductal invasiva</td><td>26/27 (96%)</td><td>19/21 (90%)</td></tr><tr><td>Otra</td><td>1/27 (4%)</td><td>2/21 (10%)</td></tr></table> <p>-Seguimiento años:</p> <table><tr><td>Intervención</td><td>4,4 (rango 3-8)</td></tr><tr><td>Control</td><td>4,2 (rango 3-6,5)</td></tr></table> <p>Seguimiento mamográfico en su centro de 33 mujeres (65%) y 15 (29%) de otros centros</p> <p>-Perdidas seguimiento: 3 pac (6%)</p> | Intervención               | 65 (rango 47-81)    | Control   | 63 (rango 50-78)   |  | Intervenc. | Control | T1a | 1/27 (4%) | 1/21 (5%) | T1b | 7/27 (26%) | 3/21 (15%) | T1c | 18/27 (67%) | 13/21 (65%) | T2 | 1/27 (4%) | 3/21 (15%) |  | Intervenc. | Control | Ductal invasiva | 26/27 (96%) | 19/21 (90%) | Otra | 1/27 (4%) | 2/21 (10%) | Intervención | 4,4 (rango 3-8) | Control | 4,2 (rango 3-6,5) | <p>-N: 51 (48)</p> <p>-Interv (Brazo A):<br/>N=27<br/>-Control (Brazo B):<br/>N=21</p> <p>-Dispositivo:<br/>Intrabeam; Carl Zeiss<br/>Rayos X,50Kv</p> | <p>-No indica</p> | <p>-Hematoma/ seroma: p= 0,04</p> <table><tr><td>RIO</td><td>1/17 (6%)</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>4/10 (40%)</td></tr><tr><td>Control</td><td>0/21</td></tr></table> <p>-Cicatriz parenquimal: p= 0,3</p> <table><tr><td>RIO</td><td>15/17 (88%)</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>8/10 (80%)</td></tr><tr><td>Control</td><td>20/21 (95%)</td></tr></table> <p>-Necrosis grasa: p=0,03</p> <table><tr><td>RIO</td><td>10/17 (59%)</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>5/10 (50%)</td></tr><tr><td>Control</td><td>5/21 (24%)</td></tr></table> <p>-Calcificación:<br/>Frecuencia global p=0,002</p> <table><tr><td>RIO</td><td>11/17 (65%)</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>6/10 (60%)</td></tr><tr><td>Control</td><td>4/21 (19%)</td></tr></table> <p>Típica para quiste grasa: p=0,04</p> <table><tr><td>RIO</td><td>7/17 (41%)</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>4/10 (40%)</td></tr><tr><td>Control</td><td>3/21 (14%)</td></tr></table> <p>Distrofia inespecífica p=0,08</p> <table><tr><td>RIO</td><td>6/17 (35%)</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>4/10 (40%)</td></tr><tr><td>Control</td><td>3/21 (14%)</td></tr></table> <p>-Hallazgos globales circunscritos p=0,0005</p> <table><tr><td>RIO</td><td>11/17 (65%)</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>8/10 (80%)</td></tr><tr><td>Control</td><td>5/21 (24%)</td></tr></table> | RIO | 1/17 (6%) | RIO+EBRT | 4/10 (40%) | Control | 0/21 | RIO | 15/17 (88%) | RIO+EBRT | 8/10 (80%) | Control | 20/21 (95%) | RIO | 10/17 (59%) | RIO+EBRT | 5/10 (50%) | Control | 5/21 (24%) | RIO | 11/17 (65%) | RIO+EBRT | 6/10 (60%) | Control | 4/21 (19%) | RIO | 7/17 (41%) | RIO+EBRT | 4/10 (40%) | Control | 3/21 (14%) | RIO | 6/17 (35%) | RIO+EBRT | 4/10 (40%) | Control | 3/21 (14%) | RIO | 11/17 (65%) | RIO+EBRT | 8/10 (80%) | Control | 5/21 (24%) | III-3 |
| Intervención                              | 65 (rango 47-81)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Control                                   | 63 (rango 50-78)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
|                                           | Intervenc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| T1a                                       | 1/27 (4%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1/21 (5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| T1b                                       | 7/27 (26%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3/21 (15%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| T1c                                       | 18/27 (67%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 13/21 (65%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| T2                                        | 1/27 (4%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3/21 (15%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
|                                           | Intervenc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Ductal invasiva                           | 26/27 (96%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 19/21 (90%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Otra                                      | 1/27 (4%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2/21 (10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Intervención                              | 4,4 (rango 3-8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Control                                   | 4,2 (rango 3-6,5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO                                       | 1/17 (6%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO+EBRT                                  | 4/10 (40%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Control                                   | 0/21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO                                       | 15/17 (88%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO+EBRT                                  | 8/10 (80%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Control                                   | 20/21 (95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO                                       | 10/17 (59%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO+EBRT                                  | 5/10 (50%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Control                                   | 5/21 (24%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO                                       | 11/17 (65%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO+EBRT                                  | 6/10 (60%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Control                                   | 4/21 (19%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO                                       | 7/17 (41%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO+EBRT                                  | 4/10 (40%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Control                                   | 3/21 (14%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO                                       | 6/17 (35%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO+EBRT                                  | 4/10 (40%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Control                                   | 3/21 (14%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO                                       | 11/17 (65%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| RIO+EBRT                                  | 8/10 (80%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |
| Control                                   | 5/21 (24%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |           |                    |  |            |         |     |           |           |     |            |            |     |             |             |    |           |            |  |            |         |                 |             |             |      |           |            |              |                 |         |                   |                                                                                                                                                        |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |           |          |            |         |      |     |             |          |            |         |             |     |             |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |            |          |            |         |            |     |             |          |            |         |            |       |

| Autor<br>Localización                      | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|--|-----|----------|------|-----|------|------|------|------|------|------|---------|--|--|---------|--|--|--------|--|--|---------|--|-----|----------|------|-----|------|-----|---|---|----|----|---|-----|----|---|----|----|----|----|---|---|---|----|----|--|---------|--|--|---------|--|--|--------|--|--|---------|--|-----|----------|------|-----|------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|-----|---|---|---|---|---|--|---------|--|--|---------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|--|------|------|---------|-----|------|--|------|------|---------|-----|------|--|------|------|---------|-----|------|--|------|------|---------|-----|------|--|------|------|---------|-----|------|--|------|------|---------|-----|------|----------|------|------|------|--------|-----|-----|----------|-------|------|------|---------|-----|------|------|------|-------|
| Welzel (62)*<br><br>Alemania<br><br>(2013) | <p>-OBJETIVO:<br/>Evaluar la calidad de vida relacionada con la radiación en un subgrupo de pacientes enrolados en el ensayo TARGIT de un centro participante en dicho ensayo.<br/>Comparar los resultados de los pacientes tratados dentro del ensayo con dos grupos control tratados con RIO como refuerzo ó EBRT como refuerzo.<br/>Análisis intención de tratar (ITT) y tratamiento base (AT)</p> <p>-DISEÑO:<br/>Análisis transversal<br/>Compara los resultados de los pacientes enrolados en TARGIT-A con dos grupos control de pacientes no aleatorizados tratados con RIO+EBRT o EBRT +refuerzo EBRT</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Pacientes enrolados en TARGIT-A<br/>Grupo control: pacientes tratados en el mismo centro fuera del ensayo TARGIT que reciben un refuerzo de RIO o EBRT seguido del ciclo convencional de EBRT</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>No indica</p> <p>-PERIODO:<br/>Pacientes TARGIT:2002-2009<br/>Pacientes control:<br/>refuerzo RIO: 2002-2006<br/>refuerzo EBRT: 2005-2006</p> <p>-CONFLICTO INTERES: posible<br/>-FINANCIACIÓN: Beca del Ministerio Alemán de Educación. Patrocinio de Carl Zeiss y Dietmar Hopp foundation.</p> | <p>-Edad media (años):</p> <table><tr><th colspan="3">TARGIT</th><th colspan="2">CONTROL</th></tr><tr><th>RIO</th><th>RIO+EBRT</th><th>EBRT</th><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr><tr><td>65,5</td><td>61,8</td><td>65,2</td><td>60,1</td><td>49,9</td></tr><tr><td colspan="3">p=0,276</td><td colspan="2">p&lt;0,001</td></tr></table> <p>-Tamaño tumor (cm):</p> <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">TARGIT</th><th colspan="2">CONTROL</th></tr><tr><th>RIO</th><th>RIO+EBRT</th><th>EBRT</th><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr><tr><td>0-1</td><td>8</td><td>3</td><td>14</td><td>13</td><td>6</td></tr><tr><td>1-2</td><td>16</td><td>9</td><td>25</td><td>49</td><td>23</td></tr><tr><td>&gt;2</td><td>1</td><td>4</td><td>7</td><td>28</td><td>24</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">p=0,376</td><td colspan="2">p=0,414</td></tr></table> <p>-Ganglios afectados:</p> <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">TARGIT</th><th colspan="2">CONTROL</th></tr><tr><th>RIO</th><th>RIO+EBRT</th><th>EBRT</th><th>RIO</th><th>EBRT</th></tr><tr><td>NO</td><td>23</td><td>14</td><td>36</td><td>66</td><td>34</td></tr><tr><td>N1</td><td>2</td><td>2</td><td>9</td><td>20</td><td>11</td></tr><tr><td>&gt;N1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>4</td><td>7</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">p=0,622</td><td colspan="2">p=0,253</td></tr></table> <p>-Cuestionarios EORTC:<br/>1.- Quality of Live C30<br/>(QLQ-C30 versión 3)<br/>2.-Breast Cancer Module (QLQ-BR23)</p> <p>-Proporción de respuesta: 96%-99%</p> <p>-Seguimiento mediano (mes):<br/>TARGIT: 32,1 (rango 9-94)<br/>Control: 39 ,1 (rango 8-64)</p> | TARGIT                     |                     |           | CONTROL            |  | RIO | RIO+EBRT | EBRT | RIO | EBRT | 65,5 | 61,8 | 65,2 | 60,1 | 49,9 | p=0,276 |  |  | p<0,001 |  |  | TARGIT |  |  | CONTROL |  | RIO | RIO+EBRT | EBRT | RIO | EBRT | 0-1 | 8 | 3 | 14 | 13 | 6 | 1-2 | 16 | 9 | 25 | 49 | 23 | >2 | 1 | 4 | 7 | 28 | 24 |  | p=0,376 |  |  | p=0,414 |  |  | TARGIT |  |  | CONTROL |  | RIO | RIO+EBRT | EBRT | RIO | EBRT | NO | 23 | 14 | 36 | 66 | 34 | N1 | 2 | 2 | 9 | 20 | 11 | >N1 | 0 | 0 | 1 | 4 | 7 |  | p=0,622 |  |  | p=0,253 |  | <p>-N=230</p> <p>-N<sub>TARGIT</sub>= 123 (88)<br/>Interv (brazo A) N=41<br/>N=25 20 Gy RIO<br/>N=16 20Gy RIO + 46/50Gy EBRT</p> <p>Control (brazo B)<br/>N=46 56Gy EBRT (sin refuerzo)</p> <p>-N<sub>CONTROL</sub>=143<br/>N=90 20Gy RIO + 46Gy EBRT<br/>N=53 16Gy EBRT + 50Gy EBRT</p> <p>-Dispositivo:<br/>Intrabeam; Carl Zeiss<br/>Rayos X,50Kv</p> | -No indica | <p>Análisis ITT pacientes TARGIT:<br/>-Estado salud global:</p> <table><tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th></th></tr><tr><td>61,6</td><td>54,8</td><td>p=0,183</td></tr></table> <p>-Restricciones actividades diarias:</p> <table><tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th></th></tr><tr><td>72,8</td><td>61,8</td><td>p=0,055</td></tr></table> <p>-Dolor general:</p> <table><tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th></th></tr><tr><td>29,3</td><td>42,5</td><td>p=0,048</td></tr></table> <p>-Síntomas en la mama:</p> <table><tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th></th></tr><tr><td>17,0</td><td>18,1</td><td>p=0,629</td></tr></table> <p>-Síntomas en el brazo:</p> <table><tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th></th></tr><tr><td>24,4</td><td>31,1</td><td>p=0,279</td></tr></table> <p>Análisis AT pacientes TARGIT:<br/>-Actividades diarias-profesionales:</p> <table><tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th></th></tr><tr><td>78,7</td><td>60,5</td><td>p=0,007</td></tr></table> <p>-Estado global de salud: p&gt;0,01</p> <table><tr><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>RIO+EBRT</th></tr><tr><td>63,6</td><td>52,4</td><td>60,9</td></tr></table> <p>Síntomas moderado/severo (%)<br/>*Dolor en el área tratada:</p> <table><tr><th rowspan="3">TARGIT</th><th>RIO</th><th>4/0</th></tr><tr><th>RIO+EBRT</th><th>25/13</th></tr><tr><th>EBRT</th><th>11/4</th></tr><tr><th rowspan="2">CONTROL</th><th>RIO</th><th>20/9</th></tr><tr><th>EBRT</th><th>11/8</th></tr></table> | RIO | EBRT |  | 61,6 | 54,8 | p=0,183 | RIO | EBRT |  | 72,8 | 61,8 | p=0,055 | RIO | EBRT |  | 29,3 | 42,5 | p=0,048 | RIO | EBRT |  | 17,0 | 18,1 | p=0,629 | RIO | EBRT |  | 24,4 | 31,1 | p=0,279 | RIO | EBRT |  | 78,7 | 60,5 | p=0,007 | RIO | EBRT | RIO+EBRT | 63,6 | 52,4 | 60,9 | TARGIT | RIO | 4/0 | RIO+EBRT | 25/13 | EBRT | 11/4 | CONTROL | RIO | 20/9 | EBRT | 11/8 | III-2 |
| TARGIT                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | CONTROL                    |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| RIO                                        | RIO+EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | RIO                        | EBRT                |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| 65,5                                       | 61,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 65,2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 60,1                       | 49,9                |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| p=0,276                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | p<0,001                    |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
|                                            | TARGIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            | CONTROL             |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
|                                            | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | RIO+EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | EBRT                       | RIO                 | EBRT      |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| 0-1                                        | 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 14                         | 13                  | 6         |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| 1-2                                        | 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 25                         | 49                  | 23        |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| >2                                         | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 7                          | 28                  | 24        |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
|                                            | p=0,376                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            | p=0,414             |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
|                                            | TARGIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            | CONTROL             |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
|                                            | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | RIO+EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | EBRT                       | RIO                 | EBRT      |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| NO                                         | 23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 36                         | 66                  | 34        |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| N1                                         | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9                          | 20                  | 11        |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| >N1                                        | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1                          | 4                   | 7         |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
|                                            | p=0,622                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            | p=0,253             |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| RIO                                        | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| 61,6                                       | 54,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | p=0,183                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| RIO                                        | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| 72,8                                       | 61,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | p=0,055                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| RIO                                        | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| 29,3                                       | 42,5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | p=0,048                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| RIO                                        | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| 17,0                                       | 18,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | p=0,629                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| RIO                                        | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| 24,4                                       | 31,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | p=0,279                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| RIO                                        | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| 78,7                                       | 60,5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | p=0,007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| RIO                                        | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | RIO+EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| 63,6                                       | 52,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 60,9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| TARGIT                                     | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4/0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
|                                            | RIO+EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 25/13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
|                                            | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 11/4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
| CONTROL                                    | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 20/9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |
|                                            | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 11/8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |           |                    |  |     |          |      |     |      |      |      |      |      |      |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |     |   |   |    |    |   |     |    |   |    |    |    |    |   |   |   |    |    |  |         |  |  |         |  |  |        |  |  |         |  |     |          |      |     |      |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |     |   |   |   |   |   |  |         |  |  |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |  |      |      |         |     |      |          |      |      |      |        |     |     |          |       |      |      |         |     |      |      |      |       |

| Autor<br>Localización | Estudio  | Características pacientes | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados<br>eficacia | Seguridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nivel<br>evidencia |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|-----------------------|----------|---------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----|---|----------|-----|------|-----|---------|-----|------|------|------|------------|-----|-----|----------|------|------|-----|---------|-----|-------|------|------|------------|-----|-----|----------|------|------|-----|---------|-----|------|------|-----|------------|-----|-----|----------|-------|------|-------|---------|-----|-------|------|------|------------|-----|-----|----------|-----|------|-----|---------|-----|------|------|------|------------|-----|------|----------|------|------|-------|---------|-----|-------|------|------|--|
|                       |          |                           |                            |                        | <div>*Inflamación en el área afectada:</div> <table><tr><td rowspan="3">TAR<br/>GIT</td><td>RIO</td><td>0</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>7/7</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>4/2</td></tr><tr><td rowspan="2">CONTROL</td><td>RIO</td><td>7/10</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>11/2</td></tr></table> <div>*Hipersensibilidad en el área:</div> <table><tr><td rowspan="3">TAR<br/>GIT</td><td>RIO</td><td>4/0</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>20/7</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>9/7</td></tr><tr><td rowspan="2">CONTROL</td><td>RIO</td><td>20/15</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>11/8</td></tr></table> <div>*Problemas en la piel:</div> <table><tr><td rowspan="3">TAR<br/>GIT</td><td>RIO</td><td>4/4</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>13/6</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>9/4</td></tr><tr><td rowspan="2">CONTROL</td><td>RIO</td><td>11/2</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>4/7</td></tr></table> <div>*Dolor en el brazo o codo:</div> <table><tr><td rowspan="3">TAR<br/>GIT</td><td>RIO</td><td>8/8</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>33/20</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>18/23</td></tr><tr><td rowspan="2">CONTROL</td><td>RIO</td><td>21/15</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>26/8</td></tr></table> <div>*Inflamación en brazo o mano:</div> <table><tr><td rowspan="3">TAR<br/>GIT</td><td>RIO</td><td>8/4</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>6/6</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>9/7</td></tr><tr><td rowspan="2">CONTROL</td><td>RIO</td><td>18/9</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>19/6</td></tr></table> <div>*Dificultad al elevar o mover los<br/>brazos lateralmente:</div> <table><tr><td rowspan="3">TAR<br/>GIT</td><td>RIO</td><td>20/0</td></tr><tr><td>RIO+EBRT</td><td>13/7</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>24/12</td></tr><tr><td rowspan="2">CONTROL</td><td>RIO</td><td>16/10</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>11/8</td></tr></table> | TAR<br>GIT         | RIO | 0 | RIO+EBRT | 7/7 | EBRT | 4/2 | CONTROL | RIO | 7/10 | EBRT | 11/2 | TAR<br>GIT | RIO | 4/0 | RIO+EBRT | 20/7 | EBRT | 9/7 | CONTROL | RIO | 20/15 | EBRT | 11/8 | TAR<br>GIT | RIO | 4/4 | RIO+EBRT | 13/6 | EBRT | 9/4 | CONTROL | RIO | 11/2 | EBRT | 4/7 | TAR<br>GIT | RIO | 8/8 | RIO+EBRT | 33/20 | EBRT | 18/23 | CONTROL | RIO | 21/15 | EBRT | 26/8 | TAR<br>GIT | RIO | 8/4 | RIO+EBRT | 6/6 | EBRT | 9/7 | CONTROL | RIO | 18/9 | EBRT | 19/6 | TAR<br>GIT | RIO | 20/0 | RIO+EBRT | 13/7 | EBRT | 24/12 | CONTROL | RIO | 16/10 | EBRT | 11/8 |  |
| TAR<br>GIT            | RIO      | 0                         |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | RIO+EBRT | 7/7                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 4/2                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| CONTROL               | RIO      | 7/10                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 11/2                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| TAR<br>GIT            | RIO      | 4/0                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | RIO+EBRT | 20/7                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 9/7                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| CONTROL               | RIO      | 20/15                     |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 11/8                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| TAR<br>GIT            | RIO      | 4/4                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | RIO+EBRT | 13/6                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 9/4                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| CONTROL               | RIO      | 11/2                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 4/7                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| TAR<br>GIT            | RIO      | 8/8                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | RIO+EBRT | 33/20                     |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 18/23                     |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| CONTROL               | RIO      | 21/15                     |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 26/8                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| TAR<br>GIT            | RIO      | 8/4                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | RIO+EBRT | 6/6                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 9/7                       |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| CONTROL               | RIO      | 18/9                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 19/6                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| TAR<br>GIT            | RIO      | 20/0                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | RIO+EBRT | 13/7                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 24/12                     |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
| CONTROL               | RIO      | 16/10                     |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |
|                       | EBRT     | 11/8                      |                            |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |     |   |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |       |      |      |            |     |     |          |      |      |     |         |     |      |      |     |            |     |     |          |       |      |       |         |     |       |      |      |            |     |     |          |     |      |     |         |     |      |      |      |            |     |      |          |      |      |       |         |     |       |      |      |  |

| Autor<br>Localización                         | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|------|-----|------|--------|-------|-------|--|-----|------|--------|-------------|------------|---------|---|----------|----------|----------|---------|---------|---|---|---------|----------|----------|---------|---------|----------|-------|---------|---------|-------------|---------|----------|-----|------|--------|-------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|--------|-------|-------|--|-----|------|---|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-----|------|-------|-------|-------|------|---------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|--|-----|------|--------|-------|-------|----------|-------|-------|--------|---|------|--|-----|------|--------|-------|-----|--------------|-----|-------|-------|-------|-------|-----|------|--------|-------|-------|-----|------|---------|-------|-------|-----|------|--------|-------|-------|-------|
| Andersen (63)*<br><br>Dinamarca<br><br>(2012) | <p>-OBJETIVO:<br/>Comparar el desarrollo del dolor persistente entre pacientes enrolados en el ensayo TARGIT tratados en un centro participante en dicho ensayo (Copenhague)</p> <p>-DISEÑO:<br/>Retrospectivo, comparativo, investigadores cegados</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama unifocal y unilateral de 50 años o superior, T1,N0,N1,M0,receptor estrógeno positivo y adecuadas para cirugía conservadora.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>Cancer bilateral, cáncer previo y/o radiación previa, mutación gen BRCA2, tumor lobular o componente intraductal extenso, tratamiento hormonal o quimioterapia, cirugía contralateral previa, recurrencia local, metástasis, otros tumores o disección ganglios linfáticos axilares.</p> <p>-PERÍODO:<br/>2007-2010</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p> <p>-FIANCIACIÓN: Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking y Lundberk Foundation (Danish Cancer Society)</p> | <p>-Edad media (años):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td rowspan="2">p=0,23</td></tr><tr><td>64,7</td><td>65,7</td></tr></table> <p>-Tamaño tumor (mm)</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td rowspan="2">p=0,85</td></tr><tr><td>10,65</td><td>10,75</td></tr></table> <p>-Histología:</p> <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>EBRT</td></tr><tr><td>Ductal</td><td>106 (84,1%)</td><td>94 (83,9%)</td></tr><tr><td>Lobular</td><td>0</td><td>1 (0,9%)</td></tr><tr><td>Mucinoso</td><td>6 (4,8%)</td><td>5 4,5%)</td></tr><tr><td>Medular</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Papilar</td><td>3 (2,4%)</td><td>1 (0,9%)</td></tr><tr><td>Tubular</td><td>8 6,3%)</td><td>5 (4,5%)</td></tr><tr><td>Otros</td><td>2 1,6%)</td><td>3 2,7%)</td></tr><tr><td>Desconocido</td><td>1 0,8%)</td><td>3 (2,7%)</td></tr></table> <p>-Seguimiento medio (meses):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td rowspan="2">p=0,87</td></tr><tr><td>17,36</td><td>17,06</td></tr></table> <p>-Envío cuestionarios: abril 2010 a un total de 244 pacientes elegibles</p> <p>-Porcentaje de respuesta: 98% (240/244)</p> <p>-Análisis final: 84,7% (238/281)</p> | RIO                        | EBRT                | p=0,23    | 64,7               | 65,7 | RIO | EBRT | p=0,85 | 10,65 | 10,75 |  | RIO | EBRT | Ductal | 106 (84,1%) | 94 (83,9%) | Lobular | 0 | 1 (0,9%) | Mucinoso | 6 (4,8%) | 5 4,5%) | Medular | 0 | 0 | Papilar | 3 (2,4%) | 1 (0,9%) | Tubular | 8 6,3%) | 5 (4,5%) | Otros | 2 1,6%) | 3 2,7%) | Desconocido | 1 0,8%) | 3 (2,7%) | RIO | EBRT | p=0,87 | 17,36 | 17,06 | <p>-N=281 (238) TARGIT Interv.:<br/>N=126 RIO</p> <p>Control:<br/>N=112 EBRT</p> <p>-Dispositivo:<br/>Intrabeam; Carl Zeiss<br/>Rayos X,50Kv</p> | <p>-No indica</p> | <p>-Prevalencia dolor persistente en el área tratada (mama, pecho, axila o brazo):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td rowspan="2">p=0,11</td></tr><tr><td>24,6%</td><td>33,9%</td></tr></table> <p>-Localización del dolor:</p> <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>EBRT</td><td>p</td></tr><tr><td>Mama</td><td>83,9%</td><td>81,6%</td><td>0,80</td></tr><tr><td>Pecho</td><td>19,4%</td><td>31,6%</td><td>0,25</td></tr><tr><td>Axila</td><td>38,7%</td><td>50%</td><td>0,35</td></tr><tr><td>Brazo</td><td>22,6%</td><td>13,2%</td><td>0,30</td></tr><tr><td>&gt;1 área</td><td>48,4%</td><td>55,3%</td><td>0,57</td></tr><tr><td>Otras</td><td>40,7%</td><td>26,4%</td><td>0,02</td></tr></table> <p>-Intensidad del dolor: p= 0,59</p> <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>EBRT</td></tr><tr><td>Ligero</td><td>77,4%</td><td>71,0%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>22,6%</td><td>26,3%</td></tr><tr><td>Severo</td><td>0</td><td>2,6%</td></tr></table> <p>-Frecuencia del peor dolor: p=0,09</p> <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>EBRT</td></tr><tr><td>Diario</td><td>35,5%</td><td>50%</td></tr><tr><td>1-3 días/sem</td><td>29%</td><td>36,8%</td></tr><tr><td>Menor</td><td>35,5%</td><td>13,2%</td></tr></table> <p>-Uso analgesia</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td rowspan="2">p=0,97</td></tr><tr><td>16,1%</td><td>15,8%</td></tr></table> <p>-Prevalencia dolor fuera área tratada:</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td rowspan="2">p=0,027</td></tr><tr><td>40,7%</td><td>26,4%</td></tr></table> <p>-Alteraciones sensoriales:</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td rowspan="2">p=0,75</td></tr><tr><td>20,6%</td><td>23,2%</td></tr></table> | RIO | EBRT | p=0,11 | 24,6% | 33,9% |  | RIO | EBRT | p | Mama | 83,9% | 81,6% | 0,80 | Pecho | 19,4% | 31,6% | 0,25 | Axila | 38,7% | 50% | 0,35 | Brazo | 22,6% | 13,2% | 0,30 | >1 área | 48,4% | 55,3% | 0,57 | Otras | 40,7% | 26,4% | 0,02 |  | RIO | EBRT | Ligero | 77,4% | 71,0% | Moderado | 22,6% | 26,3% | Severo | 0 | 2,6% |  | RIO | EBRT | Diario | 35,5% | 50% | 1-3 días/sem | 29% | 36,8% | Menor | 35,5% | 13,2% | RIO | EBRT | p=0,97 | 16,1% | 15,8% | RIO | EBRT | p=0,027 | 40,7% | 26,4% | RIO | EBRT | p=0,75 | 20,6% | 23,2% | III-3 |
| RIO                                           | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | p=0,23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| 64,7                                          | 65,7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| RIO                                           | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | p=0,85                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| 10,65                                         | 10,75                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
|                                               | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Ductal                                        | 106 (84,1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 94 (83,9%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Lobular                                       | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 (0,9%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Mucinoso                                      | 6 (4,8%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5 4,5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Medular                                       | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Papilar                                       | 3 (2,4%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 (0,9%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Tubular                                       | 8 6,3%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5 (4,5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Otros                                         | 2 1,6%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3 2,7%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Desconocido                                   | 1 0,8%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3 (2,7%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| RIO                                           | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | p=0,87                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| 17,36                                         | 17,06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| RIO                                           | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | p=0,11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| 24,6%                                         | 33,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
|                                               | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | p                          |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Mama                                          | 83,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 81,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,80                       |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Pecho                                         | 19,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 31,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,25                       |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Axila                                         | 38,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 50%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,35                       |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Brazo                                         | 22,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 13,2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,30                       |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| >1 área                                       | 48,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 55,3%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,57                       |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Otras                                         | 40,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 26,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,02                       |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
|                                               | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Ligero                                        | 77,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 71,0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Moderado                                      | 22,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 26,3%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Severo                                        | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
|                                               | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Diario                                        | 35,5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 50%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| 1-3 días/sem                                  | 29%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 36,8%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| Menor                                         | 35,5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 13,2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| RIO                                           | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | p=0,97                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| 16,1%                                         | 15,8%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| RIO                                           | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | p=0,027                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| 40,7%                                         | 26,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| RIO                                           | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | p=0,75                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |
| 20,6%                                         | 23,2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |      |     |      |        |       |       |  |     |      |        |             |            |         |   |          |          |          |         |         |   |   |         |          |          |         |         |          |       |         |         |             |         |          |     |      |        |       |       |                                                                                                                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |      |        |       |       |  |     |      |   |      |       |       |      |       |       |       |      |       |       |     |      |       |       |       |      |         |       |       |      |       |       |       |      |  |     |      |        |       |       |          |       |       |        |   |      |  |     |      |        |       |     |              |     |       |       |       |       |     |      |        |       |       |     |      |         |       |       |     |      |        |       |       |       |

| Autor<br>Localización                 | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad           | Nivel<br>evidencia  |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----|------|--------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|--------|----|----|--|-----|------|--------|----|----|--|-----|------|--------|----|----|--|-----|------|--------|----|---|--|-----|------|--------|----|---|--|-----|------|--------|---|---|--|--|-----|------|------------|------------|------------|--------------------|----------|-------------|------------|------------|-------------|---------------|------------|----------|-------------------|------------|------------|----------|-----------|----------|-------|
| Rivera (66)*<br><br>USA<br><br>(2012) | <p>-OBJETIVO:<br/>Identificar, cuantificar y comparar los cambios mamográficos en un subgrupo de pacientes enrolados en TARGIT-A de un centro participante en dicho ensayo (California)</p> <p>-DISEÑO:<br/>Retrospectivo, comparativo<br/>Evaluación retrospectiva de las mamografías por radiólogos cegados de más 10 años de experiencia. Comparación de los resultados con la mama no tratada del mismo paciente.</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Pacientes incluidos en TARGIT tratados entre 2005-2009</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>Pacientes que no disponen de mamografías para cada intervalo de tiempo especificado, mastectomía previa a RIO, EBRT previa a RIO debido a la presencia de ganglios positivos o márgenes positivos</p> <p>-PERIODO:<br/>2005-2009</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p> | <p>-Edad media (años):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td></tr><tr><td>58<br/>(rango 40-73)</td><td>87<br/>(rango 40-81)</td></tr></table> <p>-Tamaño medio tumor (mm):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td></tr><tr><td>15<br/>(rango 3-25)</td><td>16<br/>(rango 7-38)</td></tr></table> <p>-Seguimiento (años): 4</p> | RIO                        | EBRT                | 58<br>(rango 40-73) | 87<br>(rango 40-81) | RIO | EBRT | 15<br>(rango 3-25) | 16<br>(rango 7-38) | <p>-N=49 (30) TARGIT Interv. N=15 RIO Control N=16 EBRT</p> <p>90 mamografías evaluadas:<br/>47% RIO y 53% EBRT</p> <p>-Dispositivo:<br/>Intrabeam; Carl Zeiss<br/>Rayos X,50Kv</p> | <p>-No indica</p> | <p>ANALISIS ESTADISTICO ANOVA:</p> <p>-Distorsión estructural (4 años):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td>p=0,21</td></tr><tr><td>26</td><td>20</td><td></td></tr></table> <p>-Engrosamiento piel (4 años):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td>p=0,50</td></tr><tr><td>15</td><td>22</td><td></td></tr></table> <p>-Retracción (4 años):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td>p=0,39</td></tr><tr><td>23</td><td>20</td><td></td></tr></table> <p>-Calcificación (4 años):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td>p=0,08</td></tr><tr><td>12</td><td>5</td><td></td></tr></table> <p>-Necrosis grasa (4 años):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td>p=0,05</td></tr><tr><td>13</td><td>3</td><td></td></tr></table> <p>-Densidad de masa (4 años):</p> <table><tr><td>RIO</td><td>EBRT</td><td>p=0,20</td></tr><tr><td>1</td><td>4</td><td></td></tr></table> <p>-Porcentaje de pacientes:</p> <table><tr><td></td><td>RIO</td><td>EBRT</td></tr><tr><td>Distorsión</td><td>8<br/>57,1%</td><td>9<br/>56,2%</td></tr><tr><td>Engrosa-<br/>miento</td><td>7<br/>50%</td><td>10<br/>62,5%</td></tr><tr><td>Retracción</td><td>6<br/>42,9%</td><td>10<br/>62,5%</td></tr><tr><td>Calcificación</td><td>6<br/>42,9%</td><td>4<br/>25%</td></tr><tr><td>Necrosis<br/>grasa</td><td>5<br/>35,7%</td><td>2<br/>12,5%</td></tr><tr><td>Densidad</td><td>1<br/>7,1%</td><td>4<br/>25%</td></tr></table> | RIO | EBRT | p=0,21 | 26 | 20 |  | RIO | EBRT | p=0,50 | 15 | 22 |  | RIO | EBRT | p=0,39 | 23 | 20 |  | RIO | EBRT | p=0,08 | 12 | 5 |  | RIO | EBRT | p=0,05 | 13 | 3 |  | RIO | EBRT | p=0,20 | 1 | 4 |  |  | RIO | EBRT | Distorsión | 8<br>57,1% | 9<br>56,2% | Engrosa-<br>miento | 7<br>50% | 10<br>62,5% | Retracción | 6<br>42,9% | 10<br>62,5% | Calcificación | 6<br>42,9% | 4<br>25% | Necrosis<br>grasa | 5<br>35,7% | 2<br>12,5% | Densidad | 1<br>7,1% | 4<br>25% | III-3 |
| RIO                                   | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| 58<br>(rango 40-73)                   | 87<br>(rango 40-81)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| RIO                                   | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| 15<br>(rango 3-25)                    | 16<br>(rango 7-38)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| RIO                                   | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | p=0,21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| 26                                    | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| RIO                                   | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | p=0,50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| 15                                    | 22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| RIO                                   | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | p=0,39                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| 23                                    | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| RIO                                   | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | p=0,08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| 12                                    | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| RIO                                   | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | p=0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| 13                                    | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| RIO                                   | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | p=0,20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| 1                                     | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
|                                       | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| Distorsión                            | 8<br>57,1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9<br>56,2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| Engrosa-<br>miento                    | 7<br>50%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 10<br>62,5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| Retracción                            | 6<br>42,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 10<br>62,5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| Calcificación                         | 6<br>42,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4<br>25%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| Necrosis<br>grasa                     | 5<br>35,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2<br>12,5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |
| Densidad                              | 1<br>7,1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4<br>25%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                     |                     |                     |     |      |                    |                    |                                                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |    |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |    |   |  |     |      |        |   |   |  |  |     |      |            |            |            |                    |          |             |            |            |             |               |            |          |                   |            |            |          |           |          |       |

| Autor<br>Localización                     | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|---------|---------|--|-----|-----------|------|-----------|------|------|------|------|--|--------|--|--|------|-----|-----------|------|------------|--------|----|----|----|-----|---------|---|---|---|----|-------------|---|---|---|---|----|----|----|----|-----|----|---|---|---|----|-------------|---|---|---|---|--|--------|--|--|------|-----|-----------|------|------------|----|----|----|----|-----|----|---|---|----|----|----|---|---|---|----|--|--------|--|--|------|-----|-----------|------|------------|----|----|----|----|-----|----|---|---|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|--------|------|------|--|---------|---------|--------|-------|-------|--|---------|---------|--------|----|------|--|---------|---------|--------|-------|-------|--|---------|---------|--------|-------|-------|--|---------|---------|--------|------|------|--|---------|---------|--------|------|------|--|---------|---------|--------|------|-------|--|---------|---------|--------|-------|-------|--|---------|---------|--------|------|----|--|-------|
| Sperk (64)*<br><br>Alemania<br><br>(2012) | <p>-OBJETIVO:<br/>Comparar la toxicidad a largo plazo entre un subgrupo de pacientes incluidos en el ensayo TARGIT de un centro participante (Mannheim) y un grupo control</p> <p>-DISEÑO:<br/>Series de casos comparadas</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Pacientes incluidos en TARGIT-A, Modificación protocolo: adición de EBRT en caso de márgenes negativos o &lt;1 cm<br/>Grupo control: refuerzo RIO en caso de tamaño tumor &lt;3,5 cm</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>No indica</p> <p>-PERIODO:<br/>2002-2008</p> <p>-CONFLICTO INTERES: si</p> <p>-FINANCIACIÓN: Beca del Ministerio Alemán de Educación. Patrocinación de Carl Zeiss</p> | <p>Edad mediana (años):</p> <table><tr><th colspan="3">TARGIT</th><th rowspan="2">CONTROL</th></tr><tr><th>Brazo A</th><th colspan="2">Brazo B</th></tr><tr><th>RIO</th><th>RIO+ EBRT</th><th>EBRT</th><th>RIO+ EBRT</th></tr><tr><td>66,6</td><td>61,8</td><td>69,0</td><td>62,0</td></tr></table> <p>-Tipo tumor:</p> <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">TARGIT</th><th>CONT</th></tr><tr><th>RIO</th><th>RIO+ EBRT</th><th>EBRT</th><th>RIO + EBRT</th></tr><tr><td>Ductal</td><td>32</td><td>15</td><td>52</td><td>130</td></tr><tr><td>Lobular</td><td>2</td><td>5</td><td>2</td><td>64</td></tr><tr><td>Desconocido</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>T1</td><td>32</td><td>15</td><td>47</td><td>128</td></tr><tr><td>T2</td><td>2</td><td>5</td><td>8</td><td>66</td></tr><tr><td>Desconocido</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr></table> <p>-Ganglios afectados:</p> <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">TARGIT</th><th>CONT</th></tr><tr><th>RIO</th><th>RIO+ EBRT</th><th>EBRT</th><th>RIO + EBRT</th></tr><tr><td>N0</td><td>32</td><td>18</td><td>44</td><td>144</td></tr><tr><td>N1</td><td>2</td><td>2</td><td>10</td><td>36</td></tr><tr><td>N2</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>14</td></tr></table> <p>-Márgenes resección:</p> <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">TARGIT</th><th>CONT</th></tr><tr><th>RIO</th><th>RIO+ EBRT</th><th>EBRT</th><th>RIO + EBRT</th></tr><tr><td>R0</td><td>31</td><td>20</td><td>55</td><td>177</td></tr><tr><td>R1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>7</td></tr></table> <p>-Seguimiento máximo: 9 años<br/>Mediana: Brazo A: 40 meses (53,7% ≥40)<br/>Brazo B: 42 meses (50,9% ≥42)<br/>Control: 52 meses</p> | TARGIT                     |                     |           | CONTROL            | Brazo A | Brazo B |  | RIO | RIO+ EBRT | EBRT | RIO+ EBRT | 66,6 | 61,8 | 69,0 | 62,0 |  | TARGIT |  |  | CONT | RIO | RIO+ EBRT | EBRT | RIO + EBRT | Ductal | 32 | 15 | 52 | 130 | Lobular | 2 | 5 | 2 | 64 | Desconocido | 0 | 0 | 0 | 2 | T1 | 32 | 15 | 47 | 128 | T2 | 2 | 5 | 8 | 66 | Desconocido | 0 | 0 | 0 | 1 |  | TARGIT |  |  | CONT | RIO | RIO+ EBRT | EBRT | RIO + EBRT | N0 | 32 | 18 | 44 | 144 | N1 | 2 | 2 | 10 | 36 | N2 | 0 | 0 | 1 | 14 |  | TARGIT |  |  | CONT | RIO | RIO+ EBRT | EBRT | RIO + EBRT | R0 | 31 | 20 | 55 | 177 | R1 | 0 | 0 | 0 | 7 | <p>-N=305<br/>-TARGIT N=109<br/>*brazo A:<br/>N=34 20 Gy RIO<br/>N=20 20 Gy RIO + 46-50 Gy EBRT<br/>*brazo B:<br/>N=55 56 Gy EBRT</p> <p>-Grupo control:<br/>N=196 20Gy RIO + 46-50 Gy EBRT</p> <p>-Dispositivo:<br/>Intrabeam; Carl Zeiss<br/>Rayos X,50Kv</p> | <p>-SG:<br/>TARGIT: 100% a 3 años<br/>Control: 93% a 3 años<br/>-Recurrencias:<br/>Brazo A: 0 a 40 meses<br/>Brazo B: 0 a 42 meses<br/>Control: 4/196 a 52 meses</p> <p>-IBRT contralateral:<br/>Brazo A: 0<br/>Brazo B: 1,8% (1/55) a 4 meses<br/>Control: 4% (8/196) a 4 meses</p> <p>-Metástasis distante:<br/>Brazo A: 3,7% (2/54)<br/>Brazo B: 1,8% (1/55)<br/>Control: 6,6%(13/196)</p> | <p>-Escala LENT-SOMA (a 3 años):</p> <p>-Edema II/III:</p> <table><tr><td>Brazo A</td><td>Brazo B</td><td>p=0,18</td></tr><tr><td>1,9%</td><td>8,0%</td><td></td></tr></table> <p>-Fibrosis II:</p> <table><tr><td>Brazo A</td><td>Brazo B</td><td>p=0,85</td></tr><tr><td>17,0%</td><td>15,6%</td><td></td></tr></table> <p>-Fibrosis III:</p> <table><tr><td>Brazo A</td><td>Brazo B</td><td>p=0,27</td></tr><tr><td>0%</td><td>2,6%</td><td></td></tr></table> <p>-Fibrosis II/III:</p> <table><tr><td>Brazo A</td><td>Brazo B</td><td>p=0,98</td></tr><tr><td>17,0%</td><td>18,4%</td><td></td></tr></table> <p>-Dolor II/III/IV:</p> <table><tr><td>Brazo A</td><td>Brazo B</td><td>p=0,48</td></tr><tr><td>20,6%</td><td>15,7%</td><td></td></tr></table> <p>-Hiperpigmentación II:</p> <table><tr><td>Brazo A</td><td>Brazo B</td><td>p=0,68</td></tr><tr><td>5,6%</td><td>7,7%</td><td></td></tr></table> <p>-Linfedema II/III/IV</p> <table><tr><td>Brazo A</td><td>Brazo B</td><td>p=0,53</td></tr><tr><td>1,9%</td><td>3,9%</td><td></td></tr></table> <p>-Telangectasia (cualq grado):</p> <table><tr><td>Brazo A</td><td>Brazo B</td><td>p=0,04</td></tr><tr><td>5,8%</td><td>17,7%</td><td></td></tr></table> <p>-Retracción (cualq grado):</p> <table><tr><td>Brazo A</td><td>Brazo B</td><td>p=0,29</td></tr><tr><td>40,9%</td><td>25,5%</td><td></td></tr></table> <p>-Ulceraación II/III/IV:</p> <table><tr><td>Brazo A</td><td>Brazo B</td><td>p=0,32</td></tr><tr><td>1,9%</td><td>0%</td><td></td></tr></table> | Brazo A | Brazo B | p=0,18 | 1,9% | 8,0% |  | Brazo A | Brazo B | p=0,85 | 17,0% | 15,6% |  | Brazo A | Brazo B | p=0,27 | 0% | 2,6% |  | Brazo A | Brazo B | p=0,98 | 17,0% | 18,4% |  | Brazo A | Brazo B | p=0,48 | 20,6% | 15,7% |  | Brazo A | Brazo B | p=0,68 | 5,6% | 7,7% |  | Brazo A | Brazo B | p=0,53 | 1,9% | 3,9% |  | Brazo A | Brazo B | p=0,04 | 5,8% | 17,7% |  | Brazo A | Brazo B | p=0,29 | 40,9% | 25,5% |  | Brazo A | Brazo B | p=0,32 | 1,9% | 0% |  | III-3 |
| TARGIT                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CONTROL                    |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| RIO                                       | RIO+ EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | RIO+ EBRT                  |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 66,6                                      | 61,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 69,0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 62,0                       |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
|                                           | TARGIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            | CONT                |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
|                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RIO+ EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | EBRT                       | RIO + EBRT          |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Ductal                                    | 32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 52                         | 130                 |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Lobular                                   | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2                          | 64                  |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Desconocido                               | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0                          | 2                   |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| T1                                        | 32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 47                         | 128                 |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| T2                                        | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8                          | 66                  |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Desconocido                               | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0                          | 1                   |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
|                                           | TARGIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            | CONT                |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
|                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RIO+ EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | EBRT                       | RIO + EBRT          |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| N0                                        | 32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 44                         | 144                 |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| N1                                        | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 10                         | 36                  |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| N2                                        | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                          | 14                  |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
|                                           | TARGIT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            | CONT                |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
|                                           | RIO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RIO+ EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | EBRT                       | RIO + EBRT          |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| R0                                        | 31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 55                         | 177                 |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| R1                                        | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0                          | 7                   |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 1,9%                                      | 8,0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,85                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 17,0%                                     | 15,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 0%                                        | 2,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,98                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 17,0%                                     | 18,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 20,6%                                     | 15,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,68                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 5,6%                                      | 7,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,53                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 1,9%                                      | 3,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 5,8%                                      | 17,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 40,9%                                     | 25,5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| Brazo A                                   | Brazo B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p=0,32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |
| 1,9%                                      | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |         |         |  |     |           |      |           |      |      |      |      |  |        |  |  |      |     |           |      |            |        |    |    |    |     |         |   |   |   |    |             |   |   |   |   |    |    |    |    |     |    |   |   |   |    |             |   |   |   |   |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |    |    |    |   |   |   |    |  |        |  |  |      |     |           |      |            |    |    |    |    |     |    |   |   |   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |         |        |      |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |    |      |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |      |  |         |         |        |      |       |  |         |         |        |       |       |  |         |         |        |      |    |  |       |

| Autor<br>Localización               | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|------|-------|--|--------------|---------|----|------|------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|------|------|--|--------|---------|--------|-------|-------|---------|------|------|----------|------|------|-------------|------|------|---------|---|------|--|--------|---------|----|-------|-------|----|------|------|----|------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Zhou(69)<br><br>China<br><br>(2012) | <p>-OBJETIVO:<br/>Compara las complicaciones post-operatorias, resultados cosméticos y oncológicos entre la RIO y la política convencional de radiación</p> <p>-DISEÑO:<br/>Series de casos comparadas</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>≥40 años (excepciones si presentan tipos especiales de tumores o tamaño ≥1 cm de diámetro), distancia tumor-areola ≤5 cm, sin contraindicación para cirugía conservadora como radiación previa del pecho o enfermedad del tejido conectivo</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>Tumor multifocal, márgenes positivos, metástasis en ≥4 ganglios linfáticos axilares</p> <p>-PERIODO:<br/>2007-2011</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no indica</p> | <p>-Edad:</p> <table><tr><th></th><th>Intervención</th><th>Control</th></tr><tr><td>31-39</td><td>15/72</td><td>13/71</td></tr><tr><td>40-49</td><td>27/72</td><td>27/71</td></tr><tr><td>50-59</td><td>21/72</td><td>19/71</td></tr><tr><td>≥60</td><td>9/72</td><td>12/71</td></tr></table> <p>-Tamaño diámetro máximo (mm):</p> <table><tr><th></th><th>Intervención</th><th>Control</th></tr><tr><td>&lt;5</td><td>6/72</td><td>5/71</td></tr><tr><td>5-9</td><td>11/72</td><td>10/71</td></tr><tr><td>10-15</td><td>30/72</td><td>30/71</td></tr><tr><td>16-20</td><td>18/72</td><td>20/71</td></tr><tr><td>&gt;20</td><td>7/72</td><td>6/71</td></tr></table> <p>-Histología:</p> <table><tr><th></th><th>Interv</th><th>Control</th></tr><tr><td>Ductal</td><td>55/72</td><td>55/71</td></tr><tr><td>Lobular</td><td>4/72</td><td>4/71</td></tr><tr><td>Mucinoso</td><td>5/72</td><td>4/71</td></tr><tr><td>Intraductal</td><td>8/72</td><td>7/71</td></tr><tr><td>Medular</td><td>0</td><td>1/71</td></tr></table> <p>-Metástasis ganglios axilares:</p> <table><tr><th></th><th>Interv</th><th>Control</th></tr><tr><td>N0</td><td>72/72</td><td>66/71</td></tr><tr><td>N1</td><td>7/72</td><td>6/71</td></tr><tr><td>N2</td><td>1/72</td><td>0/71</td></tr></table> <p>-Seguimiento mediano (meses):32<br/>Rango: 3-54 meses</p> |                            | Intervención        | Control   | 31-39              | 15/72 | 13/71 | 40-49 | 27/72 | 27/71 | 50-59 | 21/72 | 19/71 | ≥60 | 9/72 | 12/71 |  | Intervención | Control | <5 | 6/72 | 5/71 | 5-9 | 11/72 | 10/71 | 10-15 | 30/72 | 30/71 | 16-20 | 18/72 | 20/71 | >20 | 7/72 | 6/71 |  | Interv | Control | Ductal | 55/72 | 55/71 | Lobular | 4/72 | 4/71 | Mucinoso | 5/72 | 4/71 | Intraductal | 8/72 | 7/71 | Medular | 0 | 1/71 |  | Interv | Control | N0 | 72/72 | 66/71 | N1 | 7/72 | 6/71 | N2 | 1/72 | 0/71 | <p>-N=143<br/>Grupo RIO: N=72<br/>66/72 20-21 Gy<br/>6/72 19-20 Gy</p> <p>Grupo control:<br/>N=71<br/>46-50 Gy EBRT</p> <p>-Dispositivo:<br/>Varian Clinic 23EX<br/>Electrones (9-12 MeV)</p> | <p>-SG: no indica<br/>-SLE: no indica</p> <p>-RL a 10-12 meses:<br/>Interv: 2,78% (2/72)<br/>Control: 1,41% (1/71)</p> <p>-METASTASIS:<br/>Interv: 2,78% (2/72) 31 meses<br/>Control: 2,82% (2/71)</p> <p>-MORTALIDAD:<br/>Interv: 1,39% (1/72) 26 meses<br/>Control: 0% (0/71)</p> | <p>-Infección:<br/>0 en ambos grupos</p> <p>-Edema/efusión:<br/>16/72 RIO, 0/71 Control</p> <p>-Hematoma:<br/>0 en ambos grupos</p> <p>-Necrosis grasa:<br/>0 RIO</p> <p>-Licuefacción:<br/>2/72 RIO</p> <p>-Dehiscencia de la incisión: no indica</p> <p>-Resultados cosméticos (1 año): p=0,032<br/>*Buenos o excelentes:<br/>53/59 RIO, 42/56 Control<br/>*Normal o peor:<br/>6/59 RIO, 14/56 Control</p> | III-2 |
|                                     | Intervención                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| 31-39                               | 15/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 13/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| 40-49                               | 27/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 27/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| 50-59                               | 21/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 19/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| ≥60                                 | 9/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 12/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
|                                     | Intervención                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| <5                                  | 6/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 5/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| 5-9                                 | 11/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 10/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| 10-15                               | 30/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 30/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| 16-20                               | 18/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 20/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| >20                                 | 7/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
|                                     | Interv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| Ductal                              | 55/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 55/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| Lobular                             | 4/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| Mucinoso                            | 5/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| Intraductal                         | 8/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| Medular                             | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
|                                     | Interv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Control                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| N0                                  | 72/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 66/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| N1                                  | 7/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
| N2                                  | 1/72                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0/71                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |           |                    |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |       |  |              |         |    |      |      |     |       |       |       |       |       |       |       |       |     |      |      |  |        |         |        |       |       |         |      |      |          |      |      |             |      |      |         |   |      |  |        |         |    |       |       |    |      |      |    |      |      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |

| Autor<br>Localización                     | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tratamiento<br>Dispositivo                                                                                                                      | Resultados eficacia | Seguridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nivel<br>evidencia |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|----|----------|-------------|----------|----------|------------|-----------|--|-------|----|----------|----------|------------|----------|------------|-----------|--|-------|----|----------|------------|------------|----------|-----------|----------|--|-------|----|----------|-----|-----|----------|-----|-----|--|-------|----|----------|---------|----------|----------|------------|-----------|-------|
| Carvalho (73)<br><br>Brasil<br><br>(2011) | <p>-OBJETIVO:<br/>Comparar cambios post-operatorios hallados mediante mamografías entre ELIOT y la radioterapia convencional</p> <p>-DISEÑO:<br/>Series de casos comparadas<br/>Evaluaciones mamográficas realizadas por dos radiólogos cegados con más de 10 años de experiencia</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>≥45 años, único tumor &lt;3 cm</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>No indica</p> <p>-PERIODO:<br/>2004-2007</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no indica</p> | <p>-Edad media (años):<br/>ELIOT: 64,1<br/>RT: 54,3</p> <p>-Tamaño (mm):<br/>ELIOT: 15,5<br/>RT: 14,1</p> <p>-Localización:<br/>Cuadrante inferior lateral:<br/>RIO: 13,3% (4/30) RT: 0%<br/>Cuadrante inferior medial:<br/>RIO: 6,7% (2/30) RT: 6,7% (2/30)<br/>Cuadrante superior lateral:<br/>RIO: 26,7% (8/30) RT: 63,3% (19/30)<br/>Cuadrante superior medial:<br/>RIO: 6,7% (2/30) RT: 20% (6/19)<br/>Cuadrante superior medial:<br/>RIO: 20% (6/30) RT: 3,3% (1/30)<br/>Unión cuadrantes inferiores:<br/>RIO: 16,7% (5/30) RT: 6,7% (2/30)<br/>Unión cuadrantes superiores:<br/>RIO: 16,7% (5/30) RT: 6,7% (2/30)<br/>Retroareolar:<br/>RIO: 3,3% (1/30) RT: 0%</p> <p>-Histología:<br/>Invasivo ductal:<br/>RIO: 83,3% (25/30) RT: 70% (21/30)<br/>Invasivo lobular:<br/>RIO: 10% (3/30) RT: 10% (3/30)<br/>Invasivo ductal+lobular:<br/>RIO: 0% RT: 6,6% (2/30)<br/>Invasivo otros:<br/>RIO: 3,3% (1/30) RT: 3,3% (1/30)<br/>Ductal in situ:<br/>RIO: 3,3% (1/30) RT: 10% (3/30)</p> <p>-Seguimiento: 14-24 meses</p> | <p>-N=60</p> <p>Grupo ELIOT: N=30<br/>21Gy<br/>Grupo Control: N:30<br/>50Gy + 10Gy</p> <p>-Dispositivo :<br/>Philips SL75/10<br/>(8-10 MeV)</p> | -No indica          | <p>-Engrosamiento cutáneo (&gt;2mm):</p> <table><tr><td></td><td>ELIOT</td><td>RT</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>60% (18/30)</td><td>40% (12)</td></tr><tr><td>24 meses</td><td>33,3% (10)</td><td>13,3% (4)</td></tr></table> <p>-Retracción cutánea</p> <table><tr><td></td><td>ELIOT</td><td>RT</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>43% (13)</td><td>36,6% (11)</td></tr><tr><td>24 meses</td><td>46,6% (14)</td><td>23,3% (7)</td></tr></table> <p>-Edema:</p> <table><tr><td></td><td>ELIOT</td><td>RT</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>36,6% (11)</td><td>56,6% (17)</td></tr><tr><td>24 meses</td><td>26,6% (8)</td><td>40% (12)</td></tr></table> <p>-Calificación:</p> <table><tr><td></td><td>ELIOT</td><td>RT</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>---</td><td>---</td></tr><tr><td>24 meses</td><td>60%</td><td>47%</td></tr></table> <p>-Necrosis grasa:</p> <table><tr><td></td><td>ELIOT</td><td>RT</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>20% (6)</td><td>6,6% (2)</td></tr><tr><td>24 meses</td><td>33,3% (10)</td><td>13,3% (4)</td></tr></table> <p>*no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables entre ambos grupos</p> |                    | ELIOT | RT | 12 meses | 60% (18/30) | 40% (12) | 24 meses | 33,3% (10) | 13,3% (4) |  | ELIOT | RT | 12 meses | 43% (13) | 36,6% (11) | 24 meses | 46,6% (14) | 23,3% (7) |  | ELIOT | RT | 12 meses | 36,6% (11) | 56,6% (17) | 24 meses | 26,6% (8) | 40% (12) |  | ELIOT | RT | 12 meses | --- | --- | 24 meses | 60% | 47% |  | ELIOT | RT | 12 meses | 20% (6) | 6,6% (2) | 24 meses | 33,3% (10) | 13,3% (4) | III-2 |
|                                           | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
| 12 meses                                  | 60% (18/30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 40% (12)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
| 24 meses                                  | 33,3% (10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 13,3% (4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
|                                           | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
| 12 meses                                  | 43% (13)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 36,6% (11)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
| 24 meses                                  | 46,6% (14)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 23,3% (7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
|                                           | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
| 12 meses                                  | 36,6% (11)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 56,6% (17)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
| 24 meses                                  | 26,6% (8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 40% (12)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
|                                           | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
| 12 meses                                  | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
| 24 meses                                  | 60%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 47%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
|                                           | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
| 12 meses                                  | 20% (6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6,6% (2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |
| 24 meses                                  | 33,3% (10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 13,3% (4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                 |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |       |    |          |             |          |          |            |           |  |       |    |          |          |            |          |            |           |  |       |    |          |            |            |          |           |          |  |       |    |          |     |     |          |     |     |  |       |    |          |         |          |          |            |           |       |

| Autor<br>Localización                             | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|------|-------|--|-------|------|---------|--------------|----------------|--------|----------------|----------------|-------|----------------|--------------|--|-------|------|---------|----------------|----------------|-----------|----------------|----------------|--|-------|------|----------|----------------|----------------|---------|----------------|----------------|--|-------|------|-------|----------------|----------------|----|----------------|----------------|--------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|------|-----|---------------|--------------|-----|---------------|---------------|-----|---------------|---|-------------|------------|-------|---------------|----------------|-------------------|--|-----|-----|-------|--------------|------------|------|--------------|--------------|-------|
| Rampinelli (67)<br><br>Italia (EIO)<br><br>(2011) | <p>-OBJETIVO:<br/>Comparar la frecuencia y grado de fibrosis pulmonar inducida por radioterapia entre ELIOT y EBRT</p> <p>-DISEÑO:<br/>Serie de casos comparadas,<br/>Evaluaciones mamográficas realizadas por dos observadores cegados</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Pacientes reclutados entre 2005-2006 en un ensayo aleatorio previo de EIO<br/>Cáncer invasivo unicéntrico de diámetro &lt;2,5 cm</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>Tratamiento previo (incluido biopsia) realizado en otra institución, presencia de cualquier contraindicación de radioterapia, lesiones localizadas a menos de 5 mm de la piel u otras localizaciones que impidan la realización de ELIOT</p> <p>-PERIODO:<br/>2008-2009</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p> | <p>-Edad media (años):</p> <table><tr><th>Brazo ELIOT</th><th>Brazo EBRT</th><th>Rango</th></tr><tr><td>63,1</td><td>62,4</td><td>51-78</td></tr></table> <p>-Histología:</p> <table><tr><th></th><th>ELIOT</th><th>EBRT</th></tr><tr><td>Lobular</td><td>8%<br/>(8/95)</td><td>12%<br/>(10/83)</td></tr><tr><td>Ductal</td><td>81%<br/>(77/95)</td><td>83%<br/>(69/83)</td></tr><tr><td>Otros</td><td>11%<br/>(10/95)</td><td>5%<br/>(4/83)</td></tr></table> <p>-Localización tumor:</p> <table><tr><th></th><th>ELIOT</th><th>EBRT</th></tr><tr><td>Derecha</td><td>41%<br/>(39/95)</td><td>43%<br/>(35/83)</td></tr><tr><td>Izquierda</td><td>59%<br/>(55/95)</td><td>57%<br/>(46/83)</td></tr></table> <p>-Enfermedad potencialmente relacionada con fibrosis (incluye diabetes e hipertensión):</p> <table><tr><th></th><th>ELIOT</th><th>EBRT</th></tr><tr><td>Presente</td><td>44%<br/>(26/95)</td><td>46%<br/>(26/83)</td></tr><tr><td>Ausente</td><td>56%<br/>(33/95)</td><td>54%<br/>(30/83)</td></tr></table> <p>-Fumador:</p> <table><tr><th></th><th>ELIOT</th><th>EBRT</th></tr><tr><td>Nunca</td><td>64%<br/>(61/95)</td><td>65%<br/>(54/83)</td></tr><tr><td>Ex</td><td>19%<br/>(18/95)</td><td>14%<br/>(12/83)</td></tr><tr><td>Actual</td><td>17%<br/>(16/95)</td><td>21%<br/>(17/83)</td></tr></table> <p>-Seguimiento: 12 meses</p> | Brazo ELIOT                | Brazo EBRT          | Rango     | 63,1               | 62,4 | 51-78 |  | ELIOT | EBRT | Lobular | 8%<br>(8/95) | 12%<br>(10/83) | Ductal | 81%<br>(77/95) | 83%<br>(69/83) | Otros | 11%<br>(10/95) | 5%<br>(4/83) |  | ELIOT | EBRT | Derecha | 41%<br>(39/95) | 43%<br>(35/83) | Izquierda | 59%<br>(55/95) | 57%<br>(46/83) |  | ELIOT | EBRT | Presente | 44%<br>(26/95) | 46%<br>(26/83) | Ausente | 56%<br>(33/95) | 54%<br>(30/83) |  | ELIOT | EBRT | Nunca | 64%<br>(61/95) | 65%<br>(54/83) | Ex | 19%<br>(18/95) | 14%<br>(12/83) | Actual | 17%<br>(16/95) | 21%<br>(17/83) | <p>-N=178<br/>Brazo ELIOT: N=95<br/>21Gy</p> <p>Brazo EBRT: N=83<br/>50Gy + 10Gy</p> | <p>-No indica</p> | <p>-Escala visual:<br/>Grado 0 (ninguna lesión pulmonar),Grado 1 (únicamente engrosamiento pleural),Grado 2 (engrosamiento pleural asociado opacidades reticulares y/o atelectasia pleural), Grado 3 (opacidades pulmonares y/o consolidación)</p> <table><tr><th></th><th>ELIOT</th><th>EBRT</th></tr><tr><td>G 1</td><td>0,56%<br/>1/42</td><td>14%<br/>25/42</td></tr><tr><td>G 2</td><td>1,68%<br/>3/42</td><td>6,7%<br/>12/42</td></tr><tr><td>G 3</td><td>0,56%<br/>1/42</td><td>0</td></tr></table> <p>-Fibrosis pulmonar: p&lt;0,0001</p> <table><tr><th>Brazo ELIOT</th><th>Brazo EBRT</th><th>TOTAL</th></tr><tr><td>11,9%<br/>5/42</td><td>90,5%<br/>38/42</td><td>23,6%<br/>(42/178)</td></tr></table> <p>-Riesgo de desarrollar fibrosis:</p> <table><tr><th></th><th>G=0</th><th>G&gt;0</th></tr><tr><td>ELIOT</td><td>96%<br/>91/95</td><td>4%<br/>4/95</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>54%<br/>45/83</td><td>46%<br/>38/83</td></tr></table> <p>Riesgo post-radioterapia de desarrollar como mínimo fibrosis grado 1 :<br/>OR: 19,20 (95% IC:6,46-57,14)<br/>fibrosis grado 2:<br/>OR: 5,70 (95% IC:1,56-20,76)</p> <p>-En todos los pacientes del brazo ELIOT que desarrollaron fibrosis pulmonar, el área de la fibrosis no se correspondió exactamente con el cuadrante de la mama radiada</p> |  | ELIOT | EBRT | G 1 | 0,56%<br>1/42 | 14%<br>25/42 | G 2 | 1,68%<br>3/42 | 6,7%<br>12/42 | G 3 | 0,56%<br>1/42 | 0 | Brazo ELIOT | Brazo EBRT | TOTAL | 11,9%<br>5/42 | 90,5%<br>38/42 | 23,6%<br>(42/178) |  | G=0 | G>0 | ELIOT | 96%<br>91/95 | 4%<br>4/95 | EBRT | 54%<br>45/83 | 46%<br>38/83 | III-2 |
| Brazo ELIOT                                       | Brazo EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Rango                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| 63,1                                              | 62,4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 51-78                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
|                                                   | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Lobular                                           | 8%<br>(8/95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 12%<br>(10/83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Ductal                                            | 81%<br>(77/95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 83%<br>(69/83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Otros                                             | 11%<br>(10/95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5%<br>(4/83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
|                                                   | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Derecha                                           | 41%<br>(39/95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 43%<br>(35/83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Izquierda                                         | 59%<br>(55/95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 57%<br>(46/83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
|                                                   | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Presente                                          | 44%<br>(26/95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 46%<br>(26/83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Ausente                                           | 56%<br>(33/95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 54%<br>(30/83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
|                                                   | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Nunca                                             | 64%<br>(61/95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 65%<br>(54/83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Ex                                                | 19%<br>(18/95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14%<br>(12/83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Actual                                            | 17%<br>(16/95)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 21%<br>(17/83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
|                                                   | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| G 1                                               | 0,56%<br>1/42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 14%<br>25/42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| G 2                                               | 1,68%<br>3/42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6,7%<br>12/42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| G 3                                               | 0,56%<br>1/42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| Brazo ELIOT                                       | Brazo EBRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TOTAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| 11,9%<br>5/42                                     | 90,5%<br>38/42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 23,6%<br>(42/178)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
|                                                   | G=0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | G>0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| ELIOT                                             | 96%<br>91/95                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4%<br>4/95                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |
| EBRT                                              | 54%<br>45/83                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 46%<br>38/83                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                     |           |                    |      |       |  |       |      |         |              |                |        |                |                |       |                |              |  |       |      |         |                |                |           |                |                |  |       |      |          |                |                |         |                |                |  |       |      |       |                |                |    |                |                |        |                |                |                                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |       |      |     |               |              |     |               |               |     |               |   |             |            |       |               |                |                   |  |     |     |       |              |            |      |              |              |       |

| Autor<br>Localización                        | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad  | Nivel<br>evidencia |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|------------|--------------------|---------------|----------------|-------|-----------------|-----------------|-----|-----------------|--------------|--|-------|------------|-----|-------|-------|----|-------|-------|----|-------|-------|----|------|------|--|-------|------------|--------|-------|-------|---------|------|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|--|-------|------------|---|-------|-------|-----|-------|-------|----|-------|-------|--|-------|------------|-------|----|----|-------|------|-----|----------|-----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------------|---------|------------|-----------|-------|-------|------------|-----------|-----------|----------|-------|-------|------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Petit (72)<br><br>Italia (EIO)<br><br>(2009) | <p>-OBJETIVO:<br/>Resultados preliminares de la mastectomía modificada del pezón (NSM) sobre 1001 pacientes</p> <p>-DISEÑO:<br/>Serie de casos comparadas</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Tumor primario localizado como mínimo a 1 cm fuera de los márgenes de la areola, ausencia de retracción del pezón o secreción sangrante y ausencia de microcalcificaciones retro areolares.</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>Tejido retroareolar positivo examinado en el momento quirúrgico</p> <p>-PERIODO:<br/>2002-2007</p> <p>-CONFLICTO INTERES: si</p> <p>-FINACIACIÓN: AVON Italy</p> | <p>-Edad media (años):46 (rango 20-73)</p> <table><tr><td></td><td>ELIOT</td><td>Retraso RT</td></tr><tr><td>&lt;35</td><td>6,9% (55/800)</td><td>10,5% (21/201)</td></tr><tr><td>35-49</td><td>61,8% (495/800)</td><td>58,5% (117/201)</td></tr><tr><td>≥50</td><td>31,2% (250/800)</td><td>21% (63/201)</td></tr></table> <p>-Tamaño:</p> <table><tr><td></td><td>ELIOT</td><td>Retraso RT</td></tr><tr><td>Tis</td><td>18,6%</td><td>16,4%</td></tr><tr><td>T1</td><td>44,7%</td><td>36,8%</td></tr><tr><td>T2</td><td>30,2%</td><td>39,8%</td></tr><tr><td>T3</td><td>6,4%</td><td>6,9%</td></tr></table> <p>-Histología:</p> <table><tr><td></td><td>ELIOT</td><td>Retraso RT</td></tr><tr><td>Ductal</td><td>75,5%</td><td>85,6%</td></tr><tr><td>Lobular</td><td>8,5%</td><td>8,0%</td></tr><tr><td>Mixto</td><td>13,7%</td><td>6,4%</td></tr><tr><td>Otros</td><td>1,75%</td><td>1,99%</td></tr></table> <p>-Ganglios linfáticos:</p> <table><tr><td></td><td>ELIOT</td><td>Retraso RT</td></tr><tr><td>0</td><td>61,7%</td><td>49,7%</td></tr><tr><td>1-3</td><td>25,1%</td><td>30,3%</td></tr><tr><td>≥4</td><td>13,1%</td><td>19,9%</td></tr></table> <p>-Seguimiento medio (meses)(83% pac):<br/>20 (rango 1-69)</p> <p>-Pérdidas seguimiento: 17% (171 pac) (no especifica las causas)</p> <table><tr><td></td><td>ELIOT</td><td>Retraso RT</td></tr><tr><td>Media</td><td>20</td><td>16</td></tr><tr><td>Rango</td><td>3-69</td><td>149</td></tr><tr><td>Perdidas</td><td>136 (17%)</td><td>37 (18%)</td></tr></table> |                            | ELIOT               | Retraso RT | <35                | 6,9% (55/800) | 10,5% (21/201) | 35-49 | 61,8% (495/800) | 58,5% (117/201) | ≥50 | 31,2% (250/800) | 21% (63/201) |  | ELIOT | Retraso RT | Tis | 18,6% | 16,4% | T1 | 44,7% | 36,8% | T2 | 30,2% | 39,8% | T3 | 6,4% | 6,9% |  | ELIOT | Retraso RT | Ductal | 75,5% | 85,6% | Lobular | 8,5% | 8,0% | Mixto | 13,7% | 6,4% | Otros | 1,75% | 1,99% |  | ELIOT | Retraso RT | 0 | 61,7% | 49,7% | 1-3 | 25,1% | 30,3% | ≥4 | 13,1% | 19,9% |  | ELIOT | Retraso RT | Media | 20 | 16 | Rango | 3-69 | 149 | Perdidas | 136 (17%) | 37 (18%) | <p>-N=1171 (1001) NSM</p> <p>ELIOT: N=800 NSM<br/>16Gy (sobre pezón)</p> <p>Retraso RT: N=201<br/>16Gy (sobre pezón)</p> <p>-Dispositivo,<br/>No indica (MeV)</p> | <p>-SG: no indica<br/>-SLE: no indica</p> <p>-RL total: 1,4% (14/)<br/>Local + regional:<br/>ELIOT 1,6% (13/800)<br/>RT 0,5% (1/201)</p> <p>-Metástasis distante: 3,6% (36/1001)<br/>ELIOT 3,5% (28/800)<br/>RT 4% (8/201)</p> <p>-Mortalidad: 0,4% (4/1001)<br/>ELIOT 0,5% (4/800)<br/>RT 0</p> <p>*ninguna recurrencia en complejo NAC tras una media de 20 meses de seguimiento (1-63)</p> | <p>-Infección local: p=0,56</p> <table><tr><td>Total</td><td>ELIOT</td><td>Retraso RT</td></tr><tr><td>2% (20)</td><td>2,13% (17)</td><td>1,46% (3)</td></tr></table> <p>-Necrosis Total: p=0,9</p> <table><tr><td>Total</td><td>ELIOT</td><td>Retraso RT</td></tr><tr><td>3,5% (35)</td><td>3,5% (28)</td><td>3,5% (7)</td></tr></table> <p>-Necrosis parcial: p=0,7</p> <table><tr><td>Total</td><td>ELIOT</td><td>Retraso RT</td></tr><tr><td>5,5% (55)</td><td>5,6% (45)</td><td>5,9% (10)</td></tr></table> <p>-Resultados cosméticos: Escala valoración de 0-10; dividido en tres grupos: Escaso (0-3); aceptable (5-6); excelente (7-10).<br/>*Sensibilidad: 2 (escasa)<br/>(el 50% de los pacientes recobraron algún tipo de sensibilidad 1 año después de la intervención)<br/>*Color: 8 (excelente)<br/>(ligera despigmentación de la areola en el 20% de los pac tras 1 año)<br/>*Radiodistrofia: 9 (excelente)<br/>(el 5,6% presentó radiodistrofia severa; puntuación 0-3)<br/>*Simetría: 7 (excelente)</p> <p>*Resultados cosméticos disponibles para 414 pacientes (41,3%): 14,25% (59) seguidos &lt;12 meses, 33,8% (140) entre 12-24 meses, 32,8% (134) entre 24-36 meses y 19,6% (81) más de 36 meses.</p> | Total | ELIOT | Retraso RT | 2% (20) | 2,13% (17) | 1,46% (3) | Total | ELIOT | Retraso RT | 3,5% (35) | 3,5% (28) | 3,5% (7) | Total | ELIOT | Retraso RT | 5,5% (55) | 5,6% (45) | 5,9% (10) | III-2 |
|                                              | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Retraso RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| <35                                          | 6,9% (55/800)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10,5% (21/201)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| 35-49                                        | 61,8% (495/800)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 58,5% (117/201)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| ≥50                                          | 31,2% (250/800)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 21% (63/201)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
|                                              | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Retraso RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Tis                                          | 18,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 16,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| T1                                           | 44,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 36,8%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| T2                                           | 30,2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 39,8%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| T3                                           | 6,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 6,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
|                                              | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Retraso RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Ductal                                       | 75,5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 85,6%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Lobular                                      | 8,5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 8,0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Mixto                                        | 13,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 6,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Otros                                        | 1,75%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1,99%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
|                                              | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Retraso RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| 0                                            | 61,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 49,7%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| 1-3                                          | 25,1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 30,3%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| ≥4                                           | 13,1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 19,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
|                                              | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Retraso RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Media                                        | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Rango                                        | 3-69                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 149                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Perdidas                                     | 136 (17%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 37 (18%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Total                                        | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Retraso RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| 2% (20)                                      | 2,13% (17)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,46% (3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Total                                        | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Retraso RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| 3,5% (35)                                    | 3,5% (28)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3,5% (7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| Total                                        | ELIOT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Retraso RT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |
| 5,5% (55)                                    | 5,6% (45)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5,9% (10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                     |            |                    |               |                |       |                 |                 |     |                 |              |  |       |            |     |       |       |    |       |       |    |       |       |    |      |      |  |       |            |        |       |       |         |      |      |       |       |      |       |       |       |  |       |            |   |       |       |     |       |       |    |       |       |  |       |            |       |    |    |       |      |     |          |           |          |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |       |            |         |            |           |       |       |            |           |           |          |       |       |            |           |           |           |       |

| Autor<br>Localización                   | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|-------|------------|-----|-------------|--|-----------|------|-----------|---------|----------|---------|-----------|---------|------------|---------|------------|----|---|--|-----------|--------|-------------|---------|---|-------|-----------|--|-----------|----|------------|----|-------------|----|------------|--|-----------|----|-------------|------|------------|-----|---|--|-----------|----------|-------------|----------|-----------|-----------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|---------------|---|---|----|----|----|---------------|---|---------------|----|----|----|---------------|---|---|----|----|----|---|---|---|----|----|----|---------------|---|---|----|----|----|---------------|---|---|--|----|-----|-----|----|-------------|-------------|-------------|--|----|-----|-----|----|----|----|------------|----|------------|------------|------------|----|-----------|-----------|-----------|----|
| Maluta (68)<br><br>Italia<br><br>(2012) | <p>-OBJETIVO:<br/>Resultados de eficacia de RfOe de un estudio unicéntrico en fase II sobre mujeres con cáncer de mama inicial de bajo riesgo</p> <p>-DISEÑO:<br/>Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>≥50 años, tamaño ≤3 cm, grado 1-3, cualquier estado de receptor de estrógenos, enfermedad unicéntrica y unifocal, tumor mucinoso, medular, tubular, coloide y carcinoma lobular in situ</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>Carcinoma lobular, ductal in situ, componente intraductal extenso.</p> <p>-PERIODO:<br/>2006-2009</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p> | <p>-Edad media (años): 63 (rango 50-87)</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>&lt;50</td><td>0</td></tr><tr><td>50-59</td><td>21,7% (49)</td></tr><tr><td>60+</td><td>78,3% (177)</td></tr></table> <p>-Tamaño (cm):</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>&lt;0,5</td><td>5,7% (13)</td></tr><tr><td>0,5-1,0</td><td>35% (79)</td></tr><tr><td>1,0-2,0</td><td>46% (104)</td></tr><tr><td>2,0-3,0</td><td>13,3% (30)</td></tr><tr><td>2,0-5,0</td><td>13,3% (30)</td></tr><tr><td>&gt;5</td><td>0</td></tr></table> <p>-Histología:</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>Ductal</td><td>93,8% (212)</td></tr><tr><td>Lobular</td><td>0</td></tr><tr><td>Otros</td><td>6,2% (14)</td></tr></table> <p>-Grado:</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>G1</td><td>21,2% (48)</td></tr><tr><td>G2</td><td>61,5% (139)</td></tr><tr><td>G3</td><td>17,3% (39)</td></tr></table> <p>-Ganglios linfáticos:</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>N0</td><td>77,9% (176)</td></tr><tr><td>N1-2</td><td>22,1% (50)</td></tr><tr><td>N3+</td><td>0</td></tr></table> <p>-Márgenes resección:</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>Negativo</td><td>85,4% (193)</td></tr><tr><td>Positivo</td><td>7,1% (16)</td></tr><tr><td>Cerrado (≤2 mm)</td><td>7,5% (17)</td></tr></table> <p>-Seguimiento medio (meses): 46<br/>Rango :28-63 meses<br/>-Perdidas: ninguna</p> |                            | % pac (n)           | <50       | 0                  | 50-59 | 21,7% (49) | 60+ | 78,3% (177) |  | % pac (n) | <0,5 | 5,7% (13) | 0,5-1,0 | 35% (79) | 1,0-2,0 | 46% (104) | 2,0-3,0 | 13,3% (30) | 2,0-5,0 | 13,3% (30) | >5 | 0 |  | % pac (n) | Ductal | 93,8% (212) | Lobular | 0 | Otros | 6,2% (14) |  | % pac (n) | G1 | 21,2% (48) | G2 | 61,5% (139) | G3 | 17,3% (39) |  | % pac (n) | N0 | 77,9% (176) | N1-2 | 22,1% (50) | N3+ | 0 |  | % pac (n) | Negativo | 85,4% (193) | Positivo | 7,1% (16) | Cerrado (≤2 mm) | 7,5% (17) | <p>-N=226</p> <p>Cirugía: cuadrantectomía + biopsia del ganglio centinela (márgenes de resección de 1,5-2,0 cm)</p> <p>Radioterapia:<br/>21Gy RfOe</p> <p>-Dispositivo,<br/>Mobetron (4-12 MeV)</p> | <p>-SG: no indica<br/>-SLE: no indica<br/>-RL: 0%<br/>-RRg: 0,4% (1/226) 2 años<br/>-RD: 0%</p> <p>-Metástasis distante: 0</p> <p>-Mortalidad: 0</p> | <p>-Toxicidad escala CTC 3.0</p> <p>-Fibrosis:</p> <table><tr><td>G1</td><td>G2</td><td>G3</td></tr><tr><td>0,88% (2/226)</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> <p>-Hematoma:</p> <table><tr><td>G1</td><td>G2</td><td>G3</td></tr><tr><td>2,65% (6/226)</td><td>0</td><td>0,44% (1/226)</td></tr></table> <p>-Infección:</p> <table><tr><td>G1</td><td>G2</td><td>G3</td></tr><tr><td>0,44% (1/226)</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> <p>-Necrosis:</p> <table><tr><td>G1</td><td>G2</td><td>G3</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> <p>-Dolor:</p> <table><tr><td>G1</td><td>G2</td><td>G3</td></tr><tr><td>1,32% (3/226)</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> <p>-Edema:</p> <table><tr><td>G1</td><td>G2</td><td>G3</td></tr><tr><td>1,32% (3/226)</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> <p>-Evolución resultados cosméticos (6-12-24 meses):</p> <table><tr><td></td><td>6m</td><td>12m</td><td>24m</td></tr><tr><td>G0</td><td>60,1% (136)</td><td>60,1% (136)</td><td>60,1% (136)</td></tr></table> <p>Asimetría:</p> <table><tr><td></td><td>6m</td><td>12m</td><td>24m</td></tr><tr><td>G1</td><td>0%</td><td>0%</td><td>6,63% (15)</td></tr><tr><td>G2</td><td>31,4% (71)</td><td>31,4% (71)</td><td>25,6% (58)</td></tr><tr><td>G3</td><td>8,4% (19)</td><td>8,4% (19)</td><td>7,5% (17)</td></tr></table> <p>*Resto de variables (edema, distorsión, decoloración, cambios en el contorno, cicatriz prominente) grado 1-3: 0%</p> | G1 | G2 | G3 | 0,88% (2/226) | 0 | 0 | G1 | G2 | G3 | 2,65% (6/226) | 0 | 0,44% (1/226) | G1 | G2 | G3 | 0,44% (1/226) | 0 | 0 | G1 | G2 | G3 | 0 | 0 | 0 | G1 | G2 | G3 | 1,32% (3/226) | 0 | 0 | G1 | G2 | G3 | 1,32% (3/226) | 0 | 0 |  | 6m | 12m | 24m | G0 | 60,1% (136) | 60,1% (136) | 60,1% (136) |  | 6m | 12m | 24m | G1 | 0% | 0% | 6,63% (15) | G2 | 31,4% (71) | 31,4% (71) | 25,6% (58) | G3 | 8,4% (19) | 8,4% (19) | 7,5% (17) | IV |
|                                         | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| <50                                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 50-59                                   | 21,7% (49)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 60+                                     | 78,3% (177)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
|                                         | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| <0,5                                    | 5,7% (13)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 0,5-1,0                                 | 35% (79)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 1,0-2,0                                 | 46% (104)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 2,0-3,0                                 | 13,3% (30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 2,0-5,0                                 | 13,3% (30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| >5                                      | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
|                                         | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| Ductal                                  | 93,8% (212)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| Lobular                                 | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| Otros                                   | 6,2% (14)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
|                                         | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G1                                      | 21,2% (48)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G2                                      | 61,5% (139)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G3                                      | 17,3% (39)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
|                                         | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| N0                                      | 77,9% (176)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| N1-2                                    | 22,1% (50)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| N3+                                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
|                                         | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| Negativo                                | 85,4% (193)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| Positivo                                | 7,1% (16)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| Cerrado (≤2 mm)                         | 7,5% (17)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G1                                      | G2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | G3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 0,88% (2/226)                           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G1                                      | G2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | G3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 2,65% (6/226)                           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,44% (1/226)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G1                                      | G2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | G3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 0,44% (1/226)                           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G1                                      | G2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | G3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 0                                       | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G1                                      | G2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | G3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 1,32% (3/226)                           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G1                                      | G2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | G3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| 1,32% (3/226)                           | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
|                                         | 6m                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12m                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 24m                        |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G0                                      | 60,1% (136)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 60,1% (136)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 60,1% (136)                |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
|                                         | 6m                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12m                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 24m                        |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G1                                      | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6,63% (15)                 |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G2                                      | 31,4% (71)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 31,4% (71)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 25,6% (58)                 |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |
| G3                                      | 8,4% (19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 8,4% (19)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 7,5% (17)                  |                     |           |                    |       |            |     |             |  |           |      |           |         |          |         |           |         |            |         |            |    |   |  |           |        |             |         |   |       |           |  |           |    |            |    |             |    |            |  |           |    |             |      |            |     |   |  |           |          |             |          |           |                 |           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |               |    |    |    |               |   |   |    |    |    |   |   |   |    |    |    |               |   |   |    |    |    |               |   |   |  |    |     |     |    |             |             |             |  |    |     |     |    |    |    |            |    |            |            |            |    |           |           |           |    |

| Autor<br>Localización                          | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|-----|----------|-----|----------|----|---------|--|-----------|--------|----------|---------|--------|-------|---------|--|-----------|----|---------|----|----------|----|----------|--|-----------|----|----------|----|----------|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Intra (70)<br><br>Italia (Milán)<br><br>(2011) | <p>-OBJETIVO:<br/>Evaluar la realización de cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria con electrones (ELIOT) sobre pacientes previamente radiadas en el tratamiento del linfoma Hodgkin y no Hodgkin que desarrollan cáncer de mama invasivo</p> <p>-DISEÑO:<br/>Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>No indica</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>No indica</p> <p>-PERIODO:<br/>2000-2010</p> <p>-CONFLICTO INTERES: no</p> <p>-FINANCIACIÓN: Novartis</p> | <p>-Edad media (años) al diagnóstico del cáncer de mama: 46 (rango 33-70)</p> <p>-Tamaño medio (cm): 1,5</p> <p>-Tipo tumor:</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>T1a</td><td>0</td></tr><tr><td>T1b</td><td>33% (14)</td></tr><tr><td>T1c</td><td>55% (24)</td></tr><tr><td>T2</td><td>12% (5)</td></tr></table> <p>-Histología:</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>Ductal</td><td>84% (36)</td></tr><tr><td>Lobular</td><td>2% (1)</td></tr><tr><td>Otros</td><td>14% (6)</td></tr></table> <p>-Grado: (datos de 42 pac)</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>G1</td><td>21% (9)</td></tr><tr><td>G2</td><td>42% (18)</td></tr><tr><td>G3</td><td>35% (15)</td></tr></table> <p>-Ganglios linfáticos: (datos de 41 pac)</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>N0</td><td>70% (30)</td></tr><tr><td>N1</td><td>23% (10)</td></tr><tr><td>N2</td><td>2% (1)</td></tr></table> <p>-Intervalo medio entre tratamiento para linfoma y desarrollo cáncer de mama:<br/>20 años en el 44%, entre 10-20 años en el 35% y en los 10 primeros años el 21%</p> <p>-Seguimiento medio (meses): 52</p> |                            | % pac (n)           | T1a       | 0                  | T1b | 33% (14) | T1c | 55% (24) | T2 | 12% (5) |  | % pac (n) | Ductal | 84% (36) | Lobular | 2% (1) | Otros | 14% (6) |  | % pac (n) | G1 | 21% (9) | G2 | 42% (18) | G3 | 35% (15) |  | % pac (n) | N0 | 70% (30) | N1 | 23% (10) | N2 | 2% (1) | <p>-N=43</p> <p>17Gy (1)<br/>18Gy (3)<br/>21Gy (39) ELIOT</p> <p>-Dispositivo,<br/>Novac7 (3-9 MeV) y Liac<br/>(4-12 MeV)</p> | <p>-RL: 9% (4) a 4,3 años<br/>-Metástasis: 7% (3) a 4,3 años<br/>-Mortalidad total: 9% (4)<br/>Mortalidad específica del cáncer de mama: 7% (3)<br/>Mortalidad por otras causas: 2,3% (1)</p> | <p>-Toxicidad escala RTOG/EORTC</p> <p>*Reacciones agudas: 0</p> <p>*Efectos locales:<br/>Hematoma agudo: 4,6% (2)<br/>Infección : 2,3%(1)<br/>Seroma:11,6% (5)</p> <p>*Efectos a largo plazo:<br/>Fibrosis grado 1: 4,6%(2)<br/>Fibrosis grado 2: 4,6% (2)</p> | IV |
|                                                | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| T1a                                            | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| T1b                                            | 33% (14)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| T1c                                            | 55% (24)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| T2                                             | 12% (5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|                                                | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| Ductal                                         | 84% (36)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| Lobular                                        | 2% (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| Otros                                          | 14% (6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|                                                | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| G1                                             | 21% (9)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| G2                                             | 42% (18)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| G3                                             | 35% (15)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|                                                | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| N0                                             | 70% (30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| N1                                             | 23% (10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| N2                                             | 2% (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                     |           |                    |     |          |     |          |    |         |  |           |        |          |         |        |       |         |  |           |    |         |    |          |    |          |  |           |    |          |    |          |    |        |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |

| Autor<br>Localización                                                                                                                                                                                                                                                                     | Estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Características pacientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tratamiento<br>Dispositivo | Resultados eficacia | Seguridad | Nivel<br>evidencia |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------|--------------------|-------|-------------|-----|-------------|--|-----------|------|------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|----|----------|--|-----------|--------|--------------|---------|-------------|-------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Veronesi (71)<br><br>Italia (EIO)<br><br>(2010)                                                                                                                                                                                                                                           | <p>-OBJETIVO:<br/>Resultados del tratamiento de 1822 pacientes tratados con una única dosis de radioterapia intraoperatoria con electrones tras cirugía conservadora</p> <p>-DISEÑO:<br/>Serie de casos</p> <p>-CRITERIOS INCLUSIÓN:<br/>Carcinoma primario unicéntrico, tamaño &lt;2,5 cm</p> <p>-CRITERIOS EXCLUSIÓN:<br/>No considerados en este estudio 651 pacientes al ser incluidos en un ensayo (ELIOT) y 319 por desarrollar un previo evento de cáncer</p> <p>-PERIODO:<br/>2000-2008</p> <p>-CONFLICTO INTERES: posible</p> <p>-FINANCIACIÓN: American-Italian Cancer Foundation, New York, Jacqueline Seroussi Foundation, Tel Aviv</p> | <p>-Edad media (años): 58 (rango 33-83)</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>&lt;50</td><td>20,2% (368)</td></tr><tr><td>50-59</td><td>36,5% (665)</td></tr><tr><td>60+</td><td>43,3% (789)</td></tr></table> <p>-Tamaño medio tumor (cm): 1,3</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>&lt;0,5</td><td>5,9% (108)</td></tr><tr><td>0,5-1,0</td><td>27,6% (503)</td></tr><tr><td>1,0-2,0</td><td>51,5% (938)</td></tr><tr><td>2,0-5,0</td><td>14,3% (261)</td></tr><tr><td>&gt;5</td><td>0,2% (3)</td></tr></table> <p>-Histología:</p> <table><tr><td></td><td>% pac (n)</td></tr><tr><td>Ductal</td><td>78,3% (1426)</td></tr><tr><td>Lobular</td><td>11,1% (202)</td></tr><tr><td>Otros</td><td>10,6% (194)</td></tr></table> <p>-Seguimiento (meses): 36,1<br/>Rango: 1-122 meses</p> <p>-Pérdidas seguimiento: 4,8% (60 pac) (no especifica las causas)</p> |                            | % pac (n)           | <50       | 20,2% (368)        | 50-59 | 36,5% (665) | 60+ | 43,3% (789) |  | % pac (n) | <0,5 | 5,9% (108) | 0,5-1,0 | 27,6% (503) | 1,0-2,0 | 51,5% (938) | 2,0-5,0 | 14,3% (261) | >5 | 0,2% (3) |  | % pac (n) | Ductal | 78,3% (1426) | Lobular | 11,1% (202) | Otros | 10,6% (194) | <p>-N=1822<br/>16Gy (2); 17Gy (6); 18Gy (7); 19Gy (7) como parte de la fase inicial del estudio<br/>21Gy (1800)</p> <p>-Dispositivo,<br/>Novac7 (3-9 MeV) y Liac (4-12 MeV)</p> | <p>-SG: 89,7% a 10 años (95% IC: 85,6-93,7)<br/>-SLE: 94,6% a 10 años (95% IC: 91,8-97,3)</p> <p>-RL: 2,3% (42)<br/>-IBRT: 1,3% (24)</p> <p>-Metástasis distante: 1,4% (26)<br/>-Metástasis regional: 1,0% (18)</p> <p>Tiempo medio aparición de las recurrencias 29,2 meses (rango 10-92,5)</p> | <p>-Calidad de vida: no indica<br/>-Resultados cosméticos: no indica<br/>-Efectos adversos: escala RTOG/EORTC<br/>*Infección postoperatoria: 1,3% (24)<br/>*Fibrosis: media 1,8% (32), severa 0,1% (2)<br/>*Hematoma: 5,5% (101)<br/>*Seroma: 13,9% (235)<br/>*Liponecrosis: 4,2% (78)<br/>*Edema: 1,3% (24)</p> <p>Ningún efecto local en el 78,7% de los pacientes (1434)</p> | IV |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| <50                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 20,2% (368)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| 50-59                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 36,5% (665)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| 60+                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 43,3% (789)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| <0,5                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5,9% (108)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| 0,5-1,0                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 27,6% (503)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| 1,0-2,0                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 51,5% (938)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| 2,0-5,0                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 14,3% (261)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| >5                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,2% (3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           | % pac (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| Ductal                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 78,3% (1426)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| Lobular                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 11,1% (202)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| Otros                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10,6% (194)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| <p>SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; RL: recurrencia local; RD: recurrencia distante; pac: paciente; NSM: Nipple Sparing Mastectomy, mastectomía modificada del pezón, NAC: complejo areola-pezón;<br/>*Estudios relacionados con el ensayo TARGIT-A.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                     |           |                    |       |             |     |             |  |           |      |            |         |             |         |             |         |             |    |          |  |           |        |              |         |             |       |             |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |

## Anexo J. Artículos excluidos cáncer de mama

| Cita                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Motivo de exclusión                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Simsek S, Gatti G, Luini A, Intra M, Lazzari R, Lazzari R, et al. Electron beam radiotherapy in breast conserving surgery, ELIOT: a randomized European Institute Oncology study. Turk J Surg. 2003;19(1):8-10                                                                                                                       | Idioma turco.                                                                                                            |
| 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.                                                                                                                                          | Revisión narrativa.                                                                                                      |
| Sacchini V, Beal K, Goldberg J, Montgomery L, Port E, McCormick B. Study of quadrant high-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. British Journal of Surgery. 2008;95(9):1105-10.                                                                                                                       | Utiliza braquiterapia (192 Ir).                                                                                          |
| Beal K, McCormick B, Zelefsky MJ, Borgen P, Fey J, Goldberg J, et al. Single-fraction intraoperative radiotherapy for breast cancer: early cosmetic results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(1):19-24.                                                                                                                         | Utiliza braquiterapia (192 Ir).                                                                                          |
| Stitzenberg KB, Klauber-Demore N, Chang XS, Calvo BF, Ollila DW, Goyal LK, et al. In vivo intraoperative radiotherapy: A novel approach to radiotherapy for early stage breast cancer. Annals of Surgical Oncology. 2007;14(4):1515-6.                                                                                               | Póster de congreso.                                                                                                      |
| Della Sala SW, Pellegrini M, Bernardi D, Franzoso F, Valentini M, Di Michele S, et al. Mammographic and ultrasonographic comparison between intraoperative radiotherapy (IORT) and conventional external radiotherapy (RT) in limited-stage breast cancer, conservatively treated. European Journal of Radiology. 2006;59(2):222-30. | Evalúa modificaciones mamográficas y ecográficas (distorsiones estructurales, edema, necrosis adiposa, calcificaciones). |
| Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: Long-term clinical and cosmetic results. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2006;64(5):1410-5.                                                        | Tratamiento de los pacientes anterior a 1995.                                                                            |
| Reitsamer R, Peintinger F, Kopp MC, Menzel C, Kogelnik HD, Sedlmayer F. Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation - A sequential intervention study. Strahlentherapie und Onkologie. 2004;180(1):38-44. | Serie incluida en un estudio posterior.                                                                                  |
| Reitsamer R, Peintinger F, Sedlmayer F, Kopp M, Menzel C, Cimpoia W, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. Eur J Cancer. 2002;38(12):1607-10.                                                                                                               | Serie incluida en un estudio posterior.                                                                                  |
| Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Deutschmann H, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: Results and considerations. International Journal of Cancer. 2006;118(11):2882-7.                                                                                              | Tratamiento de la mayoría de pacientes anterior al año 2000                                                              |
| Tobias JS, Vaidya JS, Keshtgar M, D'Souza DP, Baum M. Reducing radiotherapy dose in early breast cancer: the concept of conformal intraoperative brachytherapy. Br J Radiol. 2004;77(916):279-84.                                                                                                                                    | Revisión narrativa.                                                                                                      |
| 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). American Journal of Surgery. 2007;194(4):507-10.                     | Revisión narrativa, no aporta resultados de interés.                                                                     |

| Cita                                                                                                                                                                                                                                                                  | Motivo de exclusión                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 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.                    | Tamaño muestral <30 pacientes.                      |
| Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISORT pooled analysis. Strahlenther Onkol. 2007;183 Spec No 2:32-4. | Serie incluida en otra más reciente                 |
| Luini A, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Ciocca M, Galimberti V, et al. The pilot trial on intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT): update on the results. Breast Cancer Res Treat. 2005;93(1):55-9.                                                         | Evalúa dosis tolerable efectiva.                    |
| Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. Breast Cancer Research and Treatment. 2006;96(1):47-51.   | Serie incluida en otra más reciente                 |
| Orecchia R, Ivaldi GB, Leonardi MC. Integrated breast conservation and intraoperative radiation therapy. Breast. 2009;18 Suppl 3:S98-102                                                                                                                              | Narrativa                                           |
| Lee LJ, Harris JR. Innovations in radiation therapy (RT) for breast cancer. Breast. 2009;18 Suppl 3:S103-11.                                                                                                                                                          | Narrativa                                           |
| Murphy C, Anderson PR, Li T, Bleicher RJ, Sigurdson ER, Goldstein LJ, et al. Impact of the radiation boost on outcomes after breast-conserving surgery and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(1):69-76                                                  | Tratamiento WBRT o IMRT                             |
| But-Hadzic J, Bilban-Jakopin C, Hadzic V. The role of radiation therapy in locally advanced breast cancer. Breast J. 2010 Mar-Apr;16(2):183-8                                                                                                                         | Tratamiento WBRT                                    |
| Mouw KW, Harris JR. Irradiation in early-stage breast cancer: conventional whole-breast, accelerated partial-breast, and accelerated whole-breast strategies compared. Oncology (Williston Park). 2012 Sep;26(9):820-30.                                              | Narrativa                                           |
| Khan AJ, Dale RG, Arthur DW, Haffty BG, Todor DA, Vicini FA. Ultrashort courses of adjuvant breast radiotherapy: Wave of the future or a fool's errand? Cancer. [Review]. 2012 15 Apr;118(8):1962-70                                                                  | Narrativa                                           |
| Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Engenhart-Cabillic R, Fietkau R, et al. Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: Beware of one-stop shops? Strahlentherapie und Onkologie. 2010;186(12):651-7. | Narrativa                                           |
| Stewart AJ, Khan AJ, Devlin PM. Partial breast irradiation: A review of techniques and indications. British Journal of Radiology. 2010;83(989):369-78.                                                                                                                | Narrativa                                           |
| Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. Radiat Oncol. 2010;5:90.                                                                                                                           | Narrativa                                           |
| Bahadur YA, Constantinescu CT. Tumor bed boost radiotherapy in breast cancer. A review of current techniques. Saudi Med J. 2012;33(4):353-66.                                                                                                                         | Revisión narrativa, No aporta resultados de interés |

| Cita                                                                                                                                                                                                                                                                      | Motivo de exclusión                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 Research and Treatment. 2004;85(3):271-80.                                                        | Revisión incluida en otra más reciente                                                              |
| Sauer G, Strnad V, Kurzeder C, Kreienberg R, Sauer R. Partial breast irradiation after breast-conserving surgery. Strahlenther Onkol. 2005;181(1):1-8.                                                                                                                    | Revisión narrativa, no aporta resultados de interés                                                 |
| Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast J. 2010;16(3):245-51.                                     | Importantes limitaciones                                                                            |
| Skandarajah AR, Lynch AC, Mackay JR, Ngan S, Heriot AG. The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors. Ann Surg Oncol. 2009;16(3):735-44.                                                                                                                       | Revisión narrativa, no aporta resultados de interés.                                                |
| Ruch M, Brade J, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Schnitzer A, Engel D, et al. Long-term follow-up-findings in mammography and ultrasound after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. Breast. 2009;18(5):327-34.                                         | Pacientes incluidos estudios anteriores                                                             |
| Horst KC, Ikeda DM, Fero KE, Daniel BL, Goffinet DR, Dirbas FM. Breast Magnetic Resonance Imaging Alters Patient Selection for Accelerated Partial Breast Irradiation. Am J Clin Oncol. 2012.                                                                             | De un total de 51 pacientes tratados entre 2002-2005 solo 22 recibieron RIO, el resto 3D-CRT o EBRT |
| Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intra-operative radiotherapy with electrons (ELIOT) during breast-conserving surgery: experience with 1246 cases. ecanermedicalscience. 2008;2:65.                                      | Serie de pacientes incluida en un estudio posterior                                                 |
| Welzel G, Hofmann F, Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Hermann B, Sutterlin M, et al. Health-related quality of life after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy for breast cancer using low-kilovoltage X-rays. Ann Surg Oncol. 2010;17 Suppl 3:359-67. | Pacientes incluidos en un estudio posterior                                                         |
| Leonardi MC, Ivaldi GB, Santoro L, Lazzari R, Ferrari A, Morra A, et al. Long-term side effects and cosmetic outcome in a pool of breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy with electrons as sole treatment. Tumori. 2012;98(3):324-30.            | Pacientes incluidos en un estudio anterior                                                          |

# Anexo K. Criterios de toxicidad RTOG/ EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer)

| TOXICIDAD AGUDA (hasta 6 meses de la finalización de la radioterapia)                                                                                                              |                                                                                                                  |                                                                                                                 |                                                                                                           |                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Dermatitis aguda                                                                                                                                                                   |                                                                                                                  |                                                                                                                 |                                                                                                           |                                   |
| Grado 0                                                                                                                                                                            | Grado 1                                                                                                          | Grado 2                                                                                                         | Grado 3                                                                                                   | Grado 4                           |
| Sin cambios.                                                                                                                                                                       | Eritema leve o sordo, depilación, escamación seca, disminución de la sudoración.                                 | Eritema brillante, descamación húmeda parcheada, edema moderado.                                                | Descamación húmeda confluyente, edema importante.                                                         | Ulceración, hemorragia, necrosis. |
| TOXICIDAD TARDÍA (6 meses después del fin del tratamiento)                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                                                                                                 |                                                                                                           |                                   |
| Toxicidad en la piel y tejido subcutáneo                                                                                                                                           |                                                                                                                  |                                                                                                                 |                                                                                                           |                                   |
| Grado 0                                                                                                                                                                            | Grado 1                                                                                                          | Grado 2                                                                                                         | Grado 3                                                                                                   | Grado 4                           |
| Ninguno                                                                                                                                                                            | Atrofia leve, Cambios de pigmentación, pérdida leve de cabello, ligera induración y pérdida de grasa subcutánea. | Atrofia parcheada, telangiectasia moderada, pérdida total de cabello, fibrosis moderada, contractura leve <10%. | Atrofia severa, telangiectasia marcada, induración severa, pérdida de tejido subcutáneo, contractura >10% | Ulceración, necrosis.             |
| Fuente: RTOG (Radiation Oncology Therapy Group). RTOG/EORTC Acute and Late Radiation Morbidity Scoring Schema. Available at: <a href="http://www.rtog.org">http://www.rtog.org</a> |                                                                                                                  |                                                                                                                 |                                                                                                           |                                   |

## Anexo L. Criterios de toxicidad escala SOMA-LENT (Late effects of normal tissue-subjective, objective, management, and analytic)

| Toxicidad mama                                                                                                                                                                      |                                   | Grado 1                                               | Grado 2                               | Grado 3                                     | Grado 4                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|
| Subjetivo                                                                                                                                                                           | Dolor                             | Ocasional y mínimo, hipersensación y prurito          | Intermitente y soportable             | Persistente e intenso                       | Refractario y muy doloroso           |
|                                                                                                                                                                                     | Edema                             | Asintomático                                          | Sintomático                           | Disfunción secundaria                       |                                      |
| Objetivo                                                                                                                                                                            | Fibrosis<br>Necrosis grasa        | Incremento de la densidad poco palpable               | Incremento densidad sólido y definido | Densidad muy marcada, retracción y firmeza  |                                      |
|                                                                                                                                                                                     | Telangiectasia                    | <1/cm2                                                | -1-4/cm2                              | >4/cm2                                      |                                      |
|                                                                                                                                                                                     | Linfoedema brazo (circunferencia) | Incremento 2-4 cm                                     | Incremento >4-6 cm                    | Incremento >6 cm                            | Inutilidad del brazo, angiosarcoma   |
|                                                                                                                                                                                     | Retracción<br>Atrofia             | 10-25%                                                | >25-40%                               | >40-75%                                     | Toda la mama                         |
|                                                                                                                                                                                     | Úlcera                            | Epidermal, ≤1cm2                                      | Dermal >1 cm2                         | Subcutánea                                  | Exposición del hueso, necrosis       |
| Cuidados                                                                                                                                                                            | Dolor                             | Ocasional, sin narcóticos                             | Regular, con narcóticos               | Regular, con narcóticos                     | Intervención quirúrgica              |
|                                                                                                                                                                                     | Edema                             |                                                       |                                       | Intervención médica                         | Intervención quirúrgica/ Mastectomía |
|                                                                                                                                                                                     | Linfedema brazo                   |                                                       | Elevación del brazo, medias elásticas | Compresión envolvente, fisioterapia intensa | Intervención quirúrgica/ Amputación  |
|                                                                                                                                                                                     | Atrofia                           |                                                       |                                       |                                             | Intervención quirúrgica/ Mastectomía |
|                                                                                                                                                                                     | Úlcera                            |                                                       | Intervención médica                   | Intervención quirúrgica, desbridamiento     | Intervención quirúrgica/ Mastectomía |
| Analítica                                                                                                                                                                           | Fotografía                        | Evaluación fotográfica de los cambios de la piel      |                                       |                                             | Sí/No, fecha                         |
|                                                                                                                                                                                     | Medida                            | Evaluación del tamaño de la mama y diámetro del brazo |                                       |                                             |                                      |
|                                                                                                                                                                                     | Mamografía                        | Evaluación del espesor y densidad de la piel          |                                       |                                             |                                      |
|                                                                                                                                                                                     | TC/ RNM                           | Evaluación del tamaño, atrofia grasa y fibrosis       |                                       |                                             |                                      |
| TC: tomografía computarizada; RNM: resonancia magnética                                                                                                                             |                                   |                                                       |                                       |                                             |                                      |
| Fuente: NHS Foundation. At the forefront of cancer care, research and education (revisado febrero 2013).                                                                            |                                   |                                                       |                                       |                                             |                                      |
| Available at: <a href="http://www.christie.nhs.uk/pro/depts/clinonc/len_t_soma/questionnaires.aspx">http://www.christie.nhs.uk/pro/depts/clinonc/len_t_soma/questionnaires.aspx</a> |                                   |                                                       |                                       |                                             |                                      |

