

Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama

Intraoperative Radiation Therapy for Breast Cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA
DE COÑECEMENTO
EN SAÚDE

Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama

Intraoperative Radiation Therapy for Breast Cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Freijedo Fariñas, Fabián

Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama / Fabián Freijedo Fariñas, ... [et al.] — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2025.

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

NIPO: 133-25-046-8

1. Radioterapia. 2. Radiación ionizante 3. Neoplasias de la mama 4. Evaluación de tecnologías biomédicas I. Maceira Rozas, María del Carmen II. Pawlowska Pawlowska, Ewa III. Casal Acción, Beatriz IV. Cantero Muñoz, Paula V. España. Ministerio de Sanidad. V. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

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

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Edición: 2025

Edita: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS
Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-25-046-8

Contacto: Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de junio de 2022.

Para citar este informe:

Freijedo Fariñas F, Maceira Rozas MC, Pawlowska Pawlowska E, Casal Acción B, Cantero Muñoz P. Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico; Avalia-t; 2025.

Índice

Lista de abreviaturas	7
Lista de tablas	9
Lista de figuras	10
Resumen	11
Resumo	18
Summary	25
Justificación	32
1. Introducción	33
1.1. Descripción del problema de salud	33
1.2. Manejo actual del problema de salud	34
1.3. Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio	35
2. Alcance y objetivo	39
2.1. Alcance	39
2.2. Objetivos principales	39
2.3. Objetivos secundarios	40
3. Método	41
3.1. Metodología de elaboración del informe	41
3.1.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica	41
3.1.2. Criterio de selección de estudios	41
3.1.3. Síntesis de la evidencia	43
3.1.4. Valoración de la evidencia	43
4. Resultados	44
4.1. Descripción de la evidencia disponible	44
4.1.1. Resultados de la búsqueda	44
4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados	44
4.2. Seguridad del paciente	49
4.3. Efectividad clínica de la tecnología	55
4.3.1. Recurrencia local	55
4.3.2. Mortalidad	57
4.3.3. Metástasis	60
4.3.4. Calidad de vida	61
4.4. Aceptabilidad y satisfacción	62
4.4.1. Resultados cosméticos	62
4.4.2. Preferencias de las pacientes	63
4.4.3. Preferencias de los/las profesionales	64
4.5. Estudios en marcha	64

5. Consideraciones de implementación.....	67
5.1 Aspectos económicos	67
5.1.1. Estimación del impacto presupuestario.....	67
5.1.2. Eficiencia de la tecnología.....	67
5.2. Aspectos organizativos	68
5.2.1. Descripción de los aspectos organizativos	68
6. Aspectos éticos, sociales y legales	71
7. Discusión	72
7.1. Discusión de la metodología.....	72
7.2. Discusión de los resultados de seguridad.....	73
7.3. Discusión de los resultados de efectividad	74
7.4. Discusión de los aspectos económicos y organizativos	77
8. Conclusiones	79
Contribución	82
Referencias bibliográficas	84
Anexos	93
Anexo A. Estrategia de búsqueda	93
Anexo B. Tablas de evidencia.....	95
Anexo C. Valoración del riesgo de sesgo	112
Anexo D. Perfiles de evidencia GRADE.....	123
Anexo E. Artículos excluidos	125

Lista de abreviaturas

AAR:	<i>Accepted additional risk.</i> Riesgo adicional aceptado.
AMSTAR:	<i>Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews.</i>
APBI:	<i>Accelerated Partial Breast Irradiation.</i> Radiación acelerada parcial de la mama.
ASTRO:	<i>American Society for Radiation Oncology.</i> Sociedad de Oncología Radioterápica de los EE.UU.
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad.
Avalia-t:	Unidad de Asesoramiento Científico-técnico; Avalia —t.
AWBI:	<i>Accelerated Whole Breast Irradiation.</i> Radiación acelerada completa de la mama.
CC. AA.:	Comunidades Autónomas.
CE:	<i>European Conformity.</i>
CED:	Cobertura con Desarrollo de Evidencia.
EBRT:	<i>External Beam RadioTherapy.</i> Radioterapia externa.
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado.
ECIS:	<i>European Cancer Information System.</i> Sistema de información de cáncer europeo.
EE.UU.:	Estados Unidos.
ETS:	Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
FDA:	<i>Food and Drug Administration.</i> Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
GEC-ESTRO:	<i>Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.</i>
GPC:	Guía de Práctica Clínica.
HR:	Hazard Ratio.
IACS:	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
IARC:	<i>International Agency for Research on Cancer.</i> Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer.
IC:	Intervalo de confianza.

ICTRP:	<i>International Clinical Trials Registry Platform.</i> Plataforma internacional para el registro de ensayos clínicos.
IOERT:	<i>Intra Operative Electron Radiation Therapy.</i> Radioterapia Intraoperatoria con electrones.
IORT:	<i>Intra Operative Radiation Therapy.</i> Radioterapia Intraoperatoria.
NCI:	<i>National Cancer Institute.</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
OR:	Odds Ratio.
PBI:	<i>Partial Breast Irradiation.</i> Radiación parcial.
PICOD:	<i>Patient-Intervention-Comparision-Outcomes-study Design.</i> Pacientes-intervención-comparador-resultados-diseño de estudios.
RCEI:	Ratios de coste-efectividad incrementales.
REDECAN:	Red Española de Registros de Cáncer.
RedETS:	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
RIO:	Radioterapia Intraoperatoria.
RR:	Riesgo relativo.
SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica.
SNS:	Sistema Nacional de Salud.
UE:	Unión Europea.
WBI:	<i>Whole-breast irradiation.</i> Radioterapia de toda la mama.
WBRT:	<i>Whole Breast Radiotherapy.</i> Radioterapia completa de la mama.

Lista de tablas

Tabla 1.	Características de los dispositivos que permiten la aplicación de RIO aprobados por la FDA o con marcado CE	36
Tabla 2.	Pregunta de investigación PICOD.	39
Tabla 3.	Características generales de los estudios incluidos para seguridad y efectividad . . .	46
Tabla 4.	Efectos adversos generales	51
Tabla 5.	Cuestionario BREAST-Q v2 para efectos adversos.	54
Tabla 6.	Efectos adversos y dosis administradas en los estudios	55
Tabla 7.	Resultados cosméticos	62
Tabla 8.	Características generales de los estudios en marcha	65

Lista de figuras

Figura 1.	Diagrama de flujo de selección de estudios	45
Figura 2.	Riesgo de sesgo de estudios aleatorizados mediante herramienta Rob2. Figura (A) resumen de juicio de riesgo de sesgo y figura (B) gráfico de juicio de riesgo de sesgo.	47
Figura 3.	Riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados mediante herramienta Rob2. Figura (A) resumen de juicio de riesgo de sesgo y figura (B) gráfico de juicio de riesgo de sesgo	48
Figura 4.	Forest Plot de lesiones y manifestaciones dérmicas	52
Figura 5.	Forest Plot de Complicaciones parenquimatosas	54
Figura 6.	Forest Plot de recurrencia local por tipo de estudio	56
Figura 7.	Forest Plot de recurrencia local según fuente de energía de RIO	56
Figura 8.	Forest Plot de mortalidad general por tipo de estudio.	58
Figura 9.	Forest Plot de mortalidad general según fuente de energía de la RIO	58
Figura 10.	Forest Plot de mortalidad específica por cáncer de mama por tipo de estudio	59
Figura 11.	Forest Plot de mortalidad específica por cáncer de mama en función de la energía aplicada en RIO	60
Figura 12.	Forest Plot de metástasis	60

Resumen

Introducción

El cáncer de mama es el más común entre mujeres y la principal causa de muerte por cáncer, con variaciones en incidencia y mortalidad según el país y el nivel socioeconómico. Su tratamiento incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia, con nuevas inmunoterapias en desarrollo. La radioterapia, esencial en el tratamiento, ha evolucionado para centrarse en áreas de mayor riesgo de recurrencia local. Métodos recientes como la irradiación acelerada de toda la mama (AWBI) y la irradiación parcial acelerada (APBI) buscan reducir la duración y el área del tratamiento. La radioterapia intraoperatoria (RIO) administra una dosis única de radiación directamente sobre el tumor durante la cirugía, lo que puede mejorar el control local y reducir la toxicidad. Sin embargo, la RIO presenta desafíos como la falta de estandarización y la necesidad de equipos especializados. Aunque los informes sugieren que la RIO es tan efectiva como la radioterapia convencional, puede presentar mayores tasas de recurrencia y resultados estéticos inferiores.

Objetivos

El informe tiene como objetivos principales evaluar la efectividad de la RIO en la reducción de recidivas locales y la mejora de la calidad de vida, así como comparar su seguridad con la radioterapia externa estándar (EBRT). También busca identificar qué pacientes se benefician más de la RIO, analizar su impacto económico, los cambios organizacionales necesarios para su implementación, y medir la aceptabilidad y satisfacción de pacientes y profesionales. La investigación se enfoca en pacientes con cáncer de mama que reciben RIO durante la cirugía, comparándola con la EBRT en términos de control de recurrencias locales, calidad de vida y seguridad.

Métodos

Se realizó una búsqueda de literatura científica desde enero de 2016 hasta febrero de 2024 en las principales bases de datos biomédicas y registros de ensayos clínicos: *Medline*, *Embase* (Ovid), *Web of Science*, *International Clinical Trials Registry Portal* y *ClinicalTrials.gov*, entre otros. Para la búsqueda, se emplearon tanto términos libres como descriptores relacionados con la patología (“*breast neoplasms*”; “*breast cancer*”; “*breast tumor*” ...) y con la intervención (“*intraoperative*”; “*IORT*”; “*radiotherapy*” ...). Se utilizó el programa EndNote 20.3 para eliminar duplicados y gestionar las referencias bibliográficas. La búsqueda se complementó con una búsqueda general y revisión de páginas web de calidad. Dos revisores independientes seleccionaron los artículos según criterios preestablecidos y resolvieron las discrepancias por consenso; también revisaron manualmente la bibliografía referida en los estudios seleccionados.

Los datos se extrajeron y sintetizaron en tablas de evidencia, y la calidad de los estudios se evaluó usando herramientas validadas como Cochrane RoB 2 y ROBINS-I. La síntesis de los resultados se realizó atendiendo al sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) considerando riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Se realizó un análisis cuantitativo con metanálisis, considerando modelos de efectos aleatorios, y análisis de sensibilidad. El informe fue revisado internamente por expertos/as en metodología y externamente por expertos/as en oncología radioterápica antes de su publicación.

Resultados

La revisión sistemática se basó en informes previos de AVALIA-t (2013) e IACS (2019) y cubrió de 2016 a 2024. De 1276 referencias recuperadas en la búsqueda bibliográfica, se seleccionaron 105 estudios para lectura completa, y finalmente se incluyeron 13 estudios: 6 para evaluar efectividad y seguridad, 2 para preferencias de las mujeres, 4 para resultados estéticos, y una revisión económica. También se identificaron siete estudios en investigación. Entre los estudios seleccionados para análisis de seguridad y efectividad se encuentran 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 1 no aleatorizado (EC) y 3 estudios observacionales prospectivos. Estos estudios proceden de distintos países y abarcan un total de 2233 pacientes tratadas con RIO, comparados con 5448 en el grupo comparador. Los datos de seguimiento medio fueron de 4,8 años. Los estudios no presentaron diferencias significativas en la edad media entre los grupos.

Algunos estudios presentaron un alto riesgo de sesgo, especialmente las actualizaciones del ensayo TARGIT y el estudio de Orecchia et al. (2021), debido a la falta de cegamiento y desviaciones en la intervención. Los estudios no aleatorizados presentaron riesgos de sesgo por confusión y selección de participantes calificados de moderados a críticos. La efectividad y seguridad fueron valoradas en 5 artículos, actualizando los resultados de estudios previos sobre supervivencia, recurrencia y mortalidad.

Para las preferencias de pacientes y resultados cosméticos se incluyeron 6 estudios. No se encontraron estudios nuevos sobre preferencias de profesionales desde el informe del IACS. En aspectos organizativos, se localizaron 4 estudios fuera de España y la UE y una revisión de coste-efectividad, con una calidad de evidencia moderada según la escala CHEERS.

Los resultados sobre la seguridad recogidos en el informe inicial indican que la EBRT tiene un mayor riesgo de complicaciones, como radiodermatitis y fibrosis, en comparación con la RIO. Sin embargo, los resultados varían entre los estudios debido a diferencias en diseño y seguimiento.

Los estudios de la actualización confirman que la RIO reduce significativamente el riesgo de toxicidad cutánea y radiodermatitis en comparación con la EBRT. En términos de complicaciones parenquimatosas, los resultados son mixtos: EBRT se asocia con mayor riesgo de necrosis grasa y hematomas, mientras que RIO presenta menos retracción mamaria y fibrosis. El metanálisis muestra heterogeneidad significativa entre los estudios,

indicando precaución en la interpretación de los resultados. A pesar de las limitaciones, los datos sugieren que la RIO puede ser una alternativa segura a la EBRT, con un perfil de efectos adversos más favorable en ciertos aspectos.

Los resultados obtenidos para la efectividad clínica muestran:

- De los cinco estudios sobre *recurrencia local* del cáncer tras tratamientos de radioterapia, dos eran ECA y tres solo EC. Los resultados a cinco años mostraban que no había diferencias significativas entre la RIO y la EBRT, aunque clínicamente la EBRT parecía favorable. El metanálisis de estudios posteriores con 15 años de seguimiento mostraba que la EBRT tenía mejores resultados en recurrencia local (OR: 0,41) y al eliminar estudios con alto riesgo de sesgo, la ventaja de EBRT aumentaba (OR: 0,26). ECA recientes, mostraron tasas de recurrencia más altas con RIO que con EBRT (ej. 2,35 % vs 0,95 % respectivamente). Factores como el estadio y el tamaño del tumor influyeron en la recurrencia local, con una progresión más notable en pacientes tratadas con RIO a largo plazo.
- El análisis de la *mortalidad global* se basó en datos de cuatro estudios (dos ECA y dos no aleatorizados) que analizaron la mortalidad global y no encontraron diferencias significativas entre RIO y EBRT (OR: 1,11). Esto fue consistente entre subgrupos y en el análisis de sensibilidad. En cuanto a la *mortalidad específica* por cáncer de mama, los resultados tampoco mostraron diferencias significativas (OR: 0,87), indicando un impacto similar de ambas intervenciones en la mortalidad. Los resultados eran independientes del tipo de estudio o de la fuente de energía utilizada. Estos hallazgos sugieren que ambas intervenciones tienen un impacto similar en la mortalidad de las pacientes analizadas.
- El análisis de *metástasis* incluyó datos de cuatro estudios: tres no aleatorizados y un ECA. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de metástasis entre RIO y EBRT (OR: 1,35). Aunque hubo heterogeneidad moderada, el análisis de sensibilidad no mostró variaciones en los resultados.
- Dos estudios analizaron la *calidad de vida*. Uno mostró que, inicialmente, RIO tuvo mejor puntuación en calidad de vida global. Durante el seguimiento, RIO mostró ventajas en síntomas mamarios, función y satisfacción sexual, y preocupación por el brazo. El segundo estudio confirmó menores preocupaciones sobre el brazo en RIO. Además, las pacientes con RIO reanudaron sus actividades laborales y domésticas más rápidamente que aquellas tratadas con EBRT. En ambos estudios las pacientes presentaban una edad > de 50 años.

Los resultados obtenidos en la parte de aceptabilidad y satisfacción de las pacientes y los/las profesionales son los siguientes:

- Resultados *cosméticos*. El informe previo mostraba que inicialmente, ambos grupos (RIO y EBRT) mostraron resultados estéticos similares, con un 85 % y 82 % respectivamente en las categorías “excelente” o “bueno”. A los 5 años, la proporción de resultados estéticos “excelentes” o “buenos” en el grupo RIO aumentó al 90 %,

mientras que en el grupo EBRT fue del 68,4 %. La actualización incluyó cuatro estudios no aleatorizados que usaron diferentes escalas de evaluación, dos de los cuales no encontraron diferencias significativas en la satisfacción estética entre RIO y EBRT.

- *Preferencias de las pacientes.* El informe anterior mostró que muchas mujeres preferían la RIO a pesar de un ligero aumento en el riesgo de recurrencia local. La actualización añadió dos estudios, indicando que las pacientes con tratamiento asignado aleatoriamente aceptaban un riesgo de recurrencia del 4 %-6 %, en un 60 % el grupo asignado a la RIO frente al 12 % de pacientes asignadas a la EBRT. Además, las pacientes no tratadas aún aceptaban un riesgo mayor que las ya tratadas.
- *Preferencias de los/las profesionales.* No se encontraron nuevos datos sobre esta variable. El informe anterior incluía un estudio, donde el 55 %-60 % de los/las profesionales estarían dispuestos a recomendar la RIO a pesar de un mayor riesgo de recidiva local.

Se han identificado cinco ensayos clínicos activos sobre la efectividad, seguridad y resultados estéticos de tratamientos, con cuatro en reclutamiento y uno ya cerrado. Estos estudios, realizados en Francia, Reino Unido, Alemania y China, incluyen dos aleatorizados, uno no aleatorizado y dos observacionales, abarcando 1700 pacientes con finalizaciones entre 2023 y 2030.

No se encontró ningún estudio específico sobre el impacto presupuestario de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, una revisión económica comparativa entre la RIO y la EBRT mostró que la RIO generalmente tiene menores costes, variando entre 171 y 8841 € por paciente, con resultados mixtos en términos de beneficios en salud y coste-efectividad.

Respecto a los aspectos organizativos, la implementación de la RIO requiere una estructura organizativa multidisciplinaria con profesionales y protocolos bien definidos. Es esencial contar con cirugía avanzada, soporte anestésico intensivo, control de calidad en radiofísica y un estudio de protección radiológica. La decisión entre equipos fijos o portátiles es crucial, siendo los portátiles más recientes y favorecidos.

Aunque la efectividad de la RIO sigue siendo cuestionable en términos de reducción de recidivas y no se encuentran diferencias en metástasis o mortalidad en comparación con la EBRT, la adopción de la RIO ha aumentado significativamente, del 1,0 % de tratamientos entre 2004-2009 al 8,6 % en 2014. Así, el número de centros hospitalarios en España paso de 10 a 24 entre 2013 y 2023.

La RIO administrada por dispositivos que utilizan Rayos X, como el INTRABEAM, requiere entre 20 y 55 minutos para administrar una dosis de fracción única de 20 Gy en el cáncer de mama.

Discusión

Esta revisión examina y actualiza las revisiones sistemáticas anteriores sobre la RIO en comparación con la EBRT para el tratamiento del cáncer de mama. La metodología empleada ha sido rigurosa, con una actualización exhaustiva de la búsqueda y una revisión crítica de los estudios incluidos, excluyendo aquellos con diseño menos robusto como series de casos y estudios retrospectivos. A pesar de la exhaustividad, se reconoce que puede existir un sesgo de publicación debido al limitado número de estudios incluidos. La actualización destaca estudios importantes como el TARGIT y el ELIOT, pero subraya la escasez de ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente RIO y EBRT.

En cuanto a los resultados de seguridad, el análisis revela que la EBRT tiende a presentar un mayor riesgo de complicaciones comparado con la RIO, especialmente en términos de efectos adversos dérmicos y fibrosis mamaria. Sin embargo, la calidad de los estudios que reportan estos efectos es baja, por lo que se sugiere precaución al interpretar los resultados. La revisión también menciona que la RIO se asocia con menos efectos adversos agudos, pero con un riesgo incrementado de toxicidad crónica como el edema y la calcificación cicatricial. Los resultados de la RIO en comparación con la EBRT no muestran diferencias significativas en términos de mortalidad global y metástasis, pero sí se observa una mayor tasa de recurrencias locales con la RIO.

En términos económicos, la revisión no ofrece una conclusión definitiva sobre el coste-efectividad de la RIO frente a la EBRT, indicando que los costes asociados a la RIO pueden ser menores, pero con beneficios en salud aún no claramente establecidos. Un estudio específico realizado en México sugiere un ahorro en costes hospitalarios con RIO, aunque la efectividad en términos de salud no está completamente clara. Los resultados económicos deben interpretarse con cautela, considerando el contexto específico de cada entorno de atención. En general, la RIO podría ser una opción viable en escenarios donde la EBRT sea difícil de acceder, pero su uso preferente debe seguir siendo evaluado dentro de ensayos clínicos.

Conclusiones

El tratamiento de elección en el cáncer de mama temprano es la cirugía (lumpectomía) seguido de la administración de EBRT, cuando las condiciones lo permiten. La RIO se presenta como una alternativa sustitutiva de la EBRT en mujeres con tumores de mama en estadios iniciales y de bajo riesgo de recurrencias.

A día de hoy, la calidad del cuerpo de la evidencia aplicando el sistema GRADE, en los estudios incluidos en esta revisión, es “baja” o “muy baja” para la mayoría de las variables de efectividad y seguridad. Solamente, la mortalidad específica por cáncer de mama (efectividad) y las complicaciones parenquimatosas de necrosis grasa (y/o) hematoma/seroma (seguridad) presentan una calidad “moderada”.

Efectividad de la RIO

- Comparado con la EBRT, la RIO se asoció con una tasa significativamente más alta de recurrencia a los 5 y 10 años en estudios aleatorizados de calidad media.
- La RIO no mostró diferencias significativas en mortalidad general y mortalidad específica para cáncer de mama y metástasis en estudios con seguimiento de más de 10 años.

Seguridad de la RIO

- La RIO presenta significativamente menos efectos adversos que la EBRT de toda la mama, tanto de toxicidad en la piel, lesiones y manifestaciones dérmicas como radiodermatitis de grado 2-3.
- Respecto a las complicaciones parenquimatosas, la RIO presenta significativamente menos efectos adversos a nivel de necrosis grasa y/o hematomas o seromas. Sin embargo, los efectos a nivel de retracción mamaria, fibrosis, infecciones, cicatrización retardada o calcificaciones no presentan diferencias estadísticamente significativas frente a la EBRT de toda la mama.

Calidad de vida

- El análisis de la calidad de vida entre mujeres tratadas con RIO y EBRT muestra que, aunque las puntuaciones iniciales son similares en la mayoría de los dominios, la RIO presenta varias ventajas a largo plazo.
- La RIO parece ofrecer beneficios adicionales en ciertos aspectos de la calidad de vida y una recuperación más rápida en comparación con EBRT de toda la mama.

Resultados estéticos

- En general, estudios no aleatorizados con elevado riesgo de sesgo revelaron que tanto la RIO como la EBRT ofrecen resultados cosméticos similares a largo plazo.
- Existen algunos aspectos específicos que favorecen a la RIO, como menor enrojecimiento y mejor percepción de la imagen corporal en el corto plazo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la satisfacción con la apariencia cosmética del pecho a largo plazo, aunque la RIO mostró menos asimetría según la percepción de pacientes y facultativos.

Preferencias de las pacientes

- El informe de partida y los estudios posteriores muestran que un alto porcentaje de mujeres con cáncer de mama optan por la RIO a pesar de un mayor riesgo de recurrencia local en comparación con la EBRT. En general, las pacientes valoran los beneficios percibidos de la RIO, como la recuperación más rápida y menor desplazamiento, lo que las lleva a aceptar cierto riesgo adicional. Factores como la supervivencia a largo plazo, la tolerancia al tratamiento y la duración del mismo también influyen en sus decisiones. Además, las pacientes muestran diversas

preferencias en la relación con sus médicos, divididas entre una atención individual y la atención por un equipo de especialistas.

Evaluación económica

- La evidencia acerca de los aspectos económicos de la implementación de la RIO en el tratamiento de cáncer de mama temprano sugiere que podría estar asociada a menores costes de tratamiento que la EBRT, no obstante, no permite concluir acerca de su posible coste-efectividad ni de su impacto económico. Se requieren más estudios de evaluación económica para poder responder la pregunta de investigación.

Aspectos organizativos

La implementación de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana requiere una organización multidisciplinaria y protocolos claros. El uso de la RIO ha aumentado, con más centros hospitalarios adoptando la técnica.

Práctica clínica y líneas de investigación futuras

- Las guías clínicas como las de la ASTRO recomiendan cautela en el uso de la RIO sola y sugieren su realización dentro del contexto de un registro prospectivo o de un ensayo clínico debido a la evidencia limitada sobre su efectividad y seguridad en comparación con la EBRT.
- Es necesario mejorar la calidad de la evidencia científica mediante la mejora de los diseños, así como aumentar el número de ensayos clínicos aleatorizados y de gran tamaño muestral, que permitan analizar el impacto de la RIO a largo plazo.
- Además, los estudios deben tener un diseño que no permita que las participantes pasen del grupo control al grupo intervención tras la intervención, ya que esto imposibilita la comparación de ambos tratamientos.

Resumo

Introdución

O cancro de mama é o máis común entre mulleres e a principal causa de mortalidade por cancro, con variacións na incidencia e na mortalidade segundo o país e o nivel socioeconómico. O seu tratamento inclúe cirurxía, radioterapia e quimioterapia, con novas inmunoterapias en desenvolvemento. A radioterapia, fundamental no tratamento, evolucionou para centrarse en áreas de maior risco de recorrencia local. Métodos recentes como a irradiación acelerada de toda a mama (AWBI) e a irradiación parcial acelerada (APBI) teñen como obxectivo reducir a duración e a área do tratamento. A radioterapia intraoperatoria (RIO) administra unha dose única de radiación directamente sobre o tumor durante a cirurxía, o que pode mellorar o control local e reducir a toxicidade. Con todo, a RIO presenta desafíos como a falta de estandarización e a necesidade de equipamento especializado. Aínda que os informes suxiren que a RIO pode ser tan efectiva como a radioterapia convencional, podería asociarse cunha maior taxa de recorrencia e con resultados estéticos inferiores.

Obxectivos

O presente informe ten como obxectivos principais avaliar a efectividade da RIO na redución de recidivas locais e na mellora da calidade de vida, así como comparar a súa seguridade coa radioterapia externa estándar (EBRT). Tamén busca identificar que pacientes se benefician máis da RIO, analizar o seu impacto económico, os cambios organizacionais necesarios para a súa implementación, e medir a aceptabilidade e satisfacción de pacientes e profesionais. A investigación enfócase en pacientes con cancro de mama que reciben RIO durante a cirurxía, comparándoa coa EBRT en termos de control de recorrencias locais, calidade de vida e seguridade.

Métodos

Realizouse unha procura de literatura científica desde xaneiro do 2016 ata febreiro de 2024 nas principais bases de datos biomédicas e rexistros de ensaios clínicos: Medline, Embase (Ovid), Web of Science, International Clinical Trials Registry Portal e ClinicalTrials.gov, entre outros. Para a procura, empregáronse tanto termos libres como descritores relacionados coa patoloxía (“breast neoplasms”, “breast cancer”, “breast tumor” ...) e coa intervención (“intraoperative”, “IORT”, “radiotherapy” ...). Utilizouse o programa EndNote 20.3 para eliminar duplicados e xestionar as referencias bibliográficas. A procura complementouse cunha procura xeral e revisión de páxinas web de calidade. Dous revisores independentes seleccionaron os artigos segundo criterios preestablecidos e resolveron as discrepancias por consenso; tamén revisaron manualmente a bibliografía referida nos estudos seleccionados.

Os datos extraéronse e sintetizáronse en táboas de evidencia, e a calidade dos estudos avalíase usando ferramentas validadas como Cochrane RoB 2 e ROBINS-I. A síntese dos resultados realizouse atendendo ao sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) considerando risco de nesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión e nesgo de publicación. Realizouse unha análise cuantitativa con metanálisis, considerando modelos de efectos aleatorios, e análise de sensibilidade. O informe foi revisado internamente por expertos en metodoloxía e externamente por expertos en oncoloxía radioterápica antes da súa publicación.

Resultados

A revisión sistemática baseouse en informes previos de Avalia-t (2013) e IACS (2019) e cubriu de 2016 a 2024. De 1276 referencias recuperadas na procura bibliográfica, seleccionáronse 105 estudos para lectura completa, e finalmente incluíronse 13 estudos: 6 para avaliar efectividade e seguridade, 2 para preferencias das mulleres, 4 para resultados estéticos, e unha revisión económica. Tamén se identificaron sete estudos en investigación. Entre os estudos seleccionados para análises de seguridade e efectividade atópanse 2 ensaios clínicos aleatorizados (ECA), 1 non aleatorizado (EC) e 3 estudos observacionais prospectivos. Estes estudos proceden de distintos países e abarcan un total de 2233 pacientes tratadas con RIO, comparados con 5448 no grupo comparador. Os datos de seguimento medio foron de 4,8 anos. Os estudos non presentaron diferenzas significativas na idade media entre os grupos.

Algúns estudos presentaron un alto risco de nesgo, especialmente as actualizacións do ensaio TARGIT e o estudo de Orecchia et al. (2021), debido á falta de cegamento e desviacións na intervención. Os estudos non aleatorizados presentaron riscos de nesgo por confusión e selección de participantes calificados de moderados a críticos. A efectividade e seguridade foron valoradas en 5 artigos, actualizando os resultados de estudos previos sobre supervivencia, recorrencia e mortalidade.

Para as preferencias de pacientes e resultados cosméticos incluíronse 6 estudos. Non se atoparon estudos novos sobre preferencias de profesionais desde o informe do IACS. En aspectos organizativos, localizáronse 4 estudos fóra de España e a UE e unha revisión de custo-efectividade, cunha calidade de evidencia moderada segundo a escala CHEERS.

Os resultados sobre a seguridade recollidos no informe inicial indican que a EBRT ten un maior risco de complicacións, como radiodermite e fibrose, en comparación coa RIO. Con todo, os resultados varían entre os estudos debido a diferenzas en deseño e seguimento.

Os estudos da actualización confirman que a RIO reduce de maneira significativa o risco de toxicidade cutánea e radiodermite en comparación coa EBRT. En termos de complicacións parenquimatosas, os resultados son mixtos: EBRT asóciase con maior risco de necrose graxa e hematomas, mentres que RIO presenta menos retracción mamaria e fibrose. A metanálise mostra heteroxeneidade significativa entre os estudos, e indica precaución na interpretación dos resultados. A pesar das limitacións, os datos suxiren

que a RIO pode ser unha alternativa segura á EBRT, cun perfil de efectos adversos máis favorable en certos aspectos.

Os resultados obtidos para a efectividade clínica mostran:

- Dos cinco estudos sobre recorrencia local do cancro tras tratamentos de radioterapia, dous eran ECA e tres só EC. Os resultados a cinco anos, mostraban que non había diferenzas significativas entre a RIO e a EBRT, aínda que clinicamente a EBRT parecía favorable. A metanálise de estudos posteriores con 15 anos de seguimento mostraba que a EBRT tiña mellores resultados en recorrencia local (OR: 0,41) e ao eliminar estudos con alto risco de rumbo, a vantaxe de EBRT aumentou (OR: 0,26). ECA recentes mostraron taxas de recorrencia máis altas con RIO que con EBRT (ex. 2,35 % vs 0,95 %, respectivamente). Factores como o estadio e o tamaño do tumor influíron na recorrencia local, cunha progresión máis notable en pacientes tratadas con RIO a longo prazo.
- A análise da mortalidade global baseouse en datos de catro estudos (dous ECA e dous non aleatorizados) que analizaron a mortalidade global e non atoparon diferenzas significativas entre RIO e EBRT (OR: 1,11). Isto foi consistente entre subgrupos e na análise de sensibilidade. En canto á mortalidade específica por cancro de mama, os resultados tampouco mostraron diferenzas significativas (OR: 0,87), indicando un impacto similar de ambas as intervencións na mortalidade. Os resultados eran independentes do tipo de estudo ou da fonte de enerxía utilizada. Estes achados suxiren que ambas as intervencións teñen un impacto similar na mortalidade das pacientes analizadas.
- A análise de metástase incluíu datos de catro estudos: tres non aleatorizados e un ECA. Non se atoparon diferenzas significativas no risco de metástase entre RIO e EBRT (OR: 1,35). Aínda que houbo heteroxeneidade moderada, a análise de sensibilidade non mostrou variacións nos resultados.
- Dous estudos analizaron a calidade de vida. Un mostrou que, inicialmente, RIO tivo mellor puntuación en calidade de vida global. Durante o seguimento, RIO mostrou vantaxes en síntomas mamarios, función e satisfacción sexual, e preocupación polo brazo. O segundo estudo confirmou menores preocupacións sobre o brazo en RIO. Ademais, as pacientes con RIO renovaron as súas actividades laborais e domésticas máis rapidamente que aquelas tratadas con EBRT. En ambos os estudos as pacientes eran maiores de 50 anos.

Os resultados obtidos na parte de aceptabilidade e satisfacción das pacientes e os profesionais son os seguintes:

- *Resultados cosméticos.* O informe previo mostraba que inicialmente, ambos os grupos (RIO e EBRT) mostraron resultados estéticos similares, cun 85 % e 82 % respectivamente nas categorías “excelente” ou “bo.” Aos 5 anos, a proporción de resultados estéticos “excelentes” ou “bos” no grupo RIO aumentou ao 90 %, mentres que no grupo EBRT foi do 68,4 %. A actualización, incluíu catro estudos

non aleatorizados que usaron diferentes escalas de avaliación, dous dos cales non atoparon diferenzas significativas na satisfacción estética entre RIO e EBRT.

- *Preferencias das pacientes.* O informe anterior mostrou que moitas mulleres preferían a RIO a pesar dun lixeiro aumento no risco de recorrencia local. A actualización engadiu dous estudos, e indicou que as pacientes con tratamento asignado aleatoriamente aceptaban un risco de recorrencia do 4 %-6 %, nun 60 % o grupo asignado á RIO fronte ao 12 % de pacientes asignadas á EBRT. Ademais, as pacientes non tratadas aínda aceptaban un risco maior que as xa tratadas.
- *Preferencias dos/as profesionais.* Non se atoparon novos datos sobre esta variable. O informe anterior incluía un estudo, onde o 55 %-60 % dos/as profesionais estarían dispostos a recomendar a RIO a pesar dun maior risco de recidiva local.

Identificáronse cinco ensaios clínicos en marcha sobre a efectividade, seguridade e resultados estéticos dos tratamentos, con catro en recrutamento e un xa pechado. Estes estudos, realizados en Francia, Reino Unido, Alemaña e China, inclúen dous aleatorizados, un non aleatorizado e dous observacionais, e abarcan 1700 pacientes con finalizacións entre 2023 e 2030.

Non se atopou ningún estudo específico sobre o impacto orzamentario da RIO no tratamento do cancro de mama. Con todo, unha revisión económica comparativa entre a RIO e a EBRT mostrou que a RIO xeralmente ten menores custos, e varía entre 171 e 8841 € por paciente, con resultados mixtos en termos de beneficios en saúde e custo-efectividade.

Respecto aos aspectos organizativos, a implementación da RIO require unha estrutura organizativa multidisciplinaria con profesionais e protocolos ben definidos. É esencial contar con cirurxía avanzada, soporte anestésico intensivo, control de calidade en radiofísica e un estudo de protección radiolóxica. A decisión entre equipos fixos ou portátiles é crucial, sendo os portátiles máis recentes e favorecidos.

Aínda que a efectividade da RIO segue sendo cuestionable en termos de redución de recidivas, a adopción da RIO aumentou de maneira significativa, do 1,0 % de tratamentos entre 2004-2009 ao 8,6 % en 2014. Así, o número de centros hospitalarios en España pasou de 10 a 24 entre 2013 e 2023.

A RIO administrada por dispositivos que utilizan Raios X, como o INTRABEAM, require entre 20 e 55 minutos para administrar unha dose de fracción única de 20 Gy no cancro de mama.

Discusión

Esta revisión examina e actualiza as revisións sistemáticas anteriores sobre a RIO en comparación coa EBRT para o tratamento do cancro de mama. A metodoloxía empregada foi rigorosa, cunha actualización exhaustiva da procura e unha revisión crítica dos estudos incluídos, excluindo aqueles con deseño menos robusto como series de casos e estudos retrospectivos. A pesar da exhaustividade, reconécese que pode existir un nesgo

de publicación debido ao limitado número de estudos incluídos. A actualización destaca estudos importantes como o TARGIT e o ELIOT, pero subliña a escaseza de ensaios clínicos aleatorizados que comparen directamente RIO e EBRT.

En canto aos resultados de seguridade, a análise revela que a EBRT tende a presentar un maior risco de complicacións comparada coa RIO, especialmente en termos de efectos adversos dérmicos e fibrose mamaria. Con todo, a calidade dos estudos que reportan estes efectos é baixa, polo que se suxiere precaución ao interpretar os resultados. A revisión tamén menciona que a RIO se asocia con menos efectos adversos agudos, pero cun risco incrementado de toxicidade crónica como o edema e a calcificación cicatricial. Os resultados da RIO en comparación coa EBRT non mostran diferenzas significativas en termos de mortalidade global e metástase, pero si se observa unha maior taxa de recorrencias locais coa RIO.

En termos económicos, a revisión non ofrece unha conclusión definitiva sobre o custo-efectividade da RIO fronte á EBRT, indicando que os custos asociados á RIO poden ser menores, pero con beneficios en saúde aínda non claramente establecidos. Un estudo específico realizado en México suxire un aforro en custos hospitalarios con RIO, aínda que a efectividade en termos de saúde non está completamente clara. Os resultados económicos deben interpretarse con cautela, considerando o contexto específico de cada contorna de atención. En xeral, a RIO podería ser unha opción viable en escenarios onde a EBRT sexa difícil de acceder, pero o seu uso preferente debe seguir sendo avaliado dentro de ensaios clínicos.

Conclusións

O tratamento de elección no cancro de mama precoz é a cirurxía (lumpectomía) seguido da administración de EBRT, cando as condicións o permiten. A radioterapia intraoperatoria preséntase como unha alternativa substitutiva da EBRT en mulleres con tumores de mama en estadios iniciais e de baixo risco de recorrencias.

No a día de hoxe, a calidade do corpo da evidencia aplicando o sistema GRADE, nos estudos incluídos nesta revisión, é “baixa” ou “moi baixa” para a maioría das variables de efectividade e seguridade. Soamente, a mortalidade específica por cancro de mama (efectividade) e as complicacións parenquimatosas de necrose graxa (e/o) hematoma/seroma (seguridade) presentan unha calidade “moderada”.

Efectividade da RIO

- Comparado coa EBRT, a RIO asociouse cunha taxa significativa máis alta de recorrencia aos 5 e 10 anos en estudos aleatorizados de calidade media.
- A RIO non mostrou diferenzas significativas en mortalidade xeral e mortalidade específica para cancro de mama e metástase en estudos con seguimento de máis de 10 anos.
- Seguridade da radioterapia intraoperatoria.

- A RIO presenta de maneira significativa menos efectos adversos que a EBRT de toda a mama, tanto de toxicidade na pel, lesións e manifestacións dérmicas como radiodermite de grao 2-3.
- Respecto das complicacións parenquimatosas, a RIO presenta de forma significativa menos efectos adversos a nivel de necrose graxa e/o hematomas ou seromas. Con todo, os efectos a nivel de retracción mamaria, fibrose, infeccións, cicatrización retardada ou calcificacións non presentan diferenzas estatisticamente significativas fronte á EBRT de toda a mama.

Calidade de vida

- A análise da calidade de vida entre mulleres tratadas con RIO e EBRT mostra que, aínda que as puntuacións iniciais son similares na maioría dos dominios, a RIO presenta varias vantaxes a longo prazo.
- A RIO parece ofrecer beneficios adicionais en certos aspectos da calidade de vida e unha recuperación máis rápida en comparación con EBRT de toda a mama.

Resultados estéticos

- En xeral, estudos non aleatorizados con elevado risco de rumbo revelaron que tanto a RIO como a EBRT ofrecen resultados cosméticos similares a longo prazo.
- Existen algúns aspectos específicos que favorecen a RIO, como un menor eritema e unha mellor percepción da imaxe corporal a curto prazo. Non se observaron diferenzas estatisticamente significativas na satisfacción coa aparencia cosmética da mama a longo prazo, aínda que a RIO mostrou menor asimetría segundo a percepción de pacientes e facultativos..

Preferencias das pacientes

- Informe de partida e os estudos posteriores mostran que unha alta porcentaxe de mulleres con cancro de mama optan pola RIO, a pesar dun maior risco de recorrencia local en comparación coa EBRT. En xeral, as pacientes valoran os beneficios percibidos da RIO, como a recuperación máis rápida e menor desprazamento, o que as leva a aceptar certo risco adicional. Factores como a supervivencia a longo prazo, a tolerancia ao tratamento e a duración deste tamén inflúen nas súas decisións. Ademais, as pacientes mostran diversas preferencias na relación cos seus médicos, divididas entre unha atención individual e a atención por un equipo de especialistas.

Avaliación económica

- A evidencia acerca dos aspectos económicos da implementación da RIO no tratamento de cancro de mama precoz suxire que podería estar asociada a menores custos de tratamento que a EBRT, con todo, non permite concluír acerca do seu posible custo-efectividade nin do seu impacto económico. Requírense máis estudos de avaliación económica para poder responder a pregunta de investigación.

Aspectos organizativos

- A implementación da RIO no tratamento do cancro de mama en etapa temperá require unha organización multidisciplinaria e protocolos claros. A tendencia crecente cara ao uso de aceleradores lineais portátiles mellora a eficiencia e o custo-efectividade do tratamento. O uso da RIO aumentou, con máis centros hospitalarios adoptando a técnica.

Práctica clínica e liñas de investigación futuras

- As guías clínicas recentes como as da ASTRO recomendan cautela no uso da RIO soa e suxiren a súa realización dentro do contexto dun rexistro prospectivo ou dun ensaio clínico debido á evidencia limitada sobre a súa efectividade e seguridade en comparación coa EBRT.
- É necesario mellorar a calidade da evidencia científica mediante a mellora dos deseños, así como aumentar o número de ensaios clínicos aleatorizados e de gran tamaño mostral, que permitan analizar o impacto da radioterapia intraoperatoria a longo prazo.
- Ademais, os estudos deben ter un deseño que non permita que as participantes pasen do grupo control ao grupo intervención tras a intervención, xa que isto imposibilita a comparación de ambos os tratamentos.

Summary

Introduction

Breast cancer is the most common cancer among women and the leading cause of death by cancer, with variations in incidence and mortality rates by country and socioeconomic level. Its treatment includes surgery, radiation therapy and chemotherapy, with new immunotherapies under development. Radiation therapy, which is essential in the treatment, has evolved to focus on areas of higher risk of local recurrence. Recent methods such as accelerated whole-breast irradiation (AWBI) and accelerated partial-breast irradiation (APBI) seek to reduce the duration and area of the treatment. Intraoperative radiation therapy (IORT) administers a single radiation dose directly on the tumour during surgery, which may improve local control and reduce toxicity. However, IORT poses challenges such as the lack of standardisation and the need for specialised equipment. Although reports suggest that IORT is as effective as conventional radiation therapy, it may have higher recurrence rates and inferior aesthetic results.

Objectives

The main objectives of this report are to assess the effectiveness of IORT in reducing local recurrence and improving quality of life, and compare its safety with that of standard external beam radiation therapy (EBRT). The report also seeks to identify what patients benefit more from IORT, analyse its economic impact and the organisational changes needed for its implementation, and measure patient and HCP acceptability and satisfaction. The research focuses on breast cancer patients who receive IORT during surgery, comparing it with EBRT in terms of local recurrence control, quality of life, and safety.

Methods

A literature search was carried out from January 2016 to February 2024 in the main biomedical databases and clinical trial registers: Medline, Embase (Ovid), Web of Science, the International Clinical Trials Registry Platform and ClinicalTrials.gov, among others. Both free terms and descriptors related to the condition ('breast neoplasms', 'breast cancer', 'breast tumor', etc.) and to the intervention ('intraoperative', 'IORT', 'radiotherapy', etc.) were used for the search. The program EndNote 20.3 was used to remove duplicates and manage bibliographical references. The search was complemented with a general search for and review of quality web pages. Two independent reviewers selected the articles according to pre-established criteria and solved any disagreements by consensus; they also reviewed manually the bibliography mentioned in the studies selected.

The data were extracted and summarised in evidence tables, and the quality of the studies was assessed using validated tools such as Cochrane RoB 2 and ROBINS-I. The synthesis of results was carried out following the GRADE system (Grading of

Recommendations Assessment, Development and Evaluation), considering the risk of bias, inconsistency, indirect evidence, imprecision and publication bias. A quantitative analysis with meta-analysis was performed, considering random effects models, and a sensitivity analysis. The report was reviewed internally by methodology experts and externally by radiation oncology experts before publication.

Results

The systematic review was based on previous reports by Avalia-t (Scientific and Technical Advice Unit of the Galician Health Knowledge Agency, 2013) and IACS (Aragonese Institute of Health Science, 2019) and covered the period from 2016 to 2024. Of 1,276 references retrieved in the literature search, 105 studies were selected for full reading, and 13 studies were eventually included: 6 to evaluate effectiveness and safety, 2 to evaluate women's preferences, 4 to evaluate the aesthetic results, and one economic review. Seven ongoing studies were also identified. The studies selected for safety and effectiveness analysis include 2 randomised clinical trials (RCTs), 1 non-randomised clinical trial (CT) and 3 prospective observational studies. These studies come from different countries and encompass a total of 2,233 patients treated with IORT, compared with 5,448 in the comparator group. The mean follow-up data were 4.8 years. The studies did not show any significant differences in mean age between the groups.

A high risk of bias was found in some studies, especially in the updates of the TARGIT trial and the study of Orecchia et al. (2021), owing to a lack of blinding and deviations in the intervention. The non-randomised studies showed moderate to critical risks of bias due to confusion and participant selection. Effectiveness and safety were appraised in 5 articles, updating evidence from previous studies on survival, recurrence and mortality.

For patients' preferences and cosmetic results, 6 studies were included. No new studies on HCPs' preferences were found after the IACS report. With regard to organisational aspects, 4 studies were located outside Spain and the EU, as well as a cost-effectiveness review, with moderate quality of evidence according to the CHEERS scale.

The safety results contained in the initial report indicate that EBRT has a higher risk of complications, such as radiodermatitis and fibrosis, compared with IORT. However, the results vary between the studies owing to differences in design and follow-up.

The update studies confirm that IORT significantly reduces the risk of cutaneous toxicity and radiodermatitis compared with EBRT. In terms of parenchymal complications, the results are mixed: EBRT is associated with a higher risk of fat necrosis and haematomas, while IORT has lower nipple retraction and fibrosis rates. The meta-analysis shows significant heterogeneity between the studies, suggesting caution in the interpretation of the results. In spite of the limitations, the data suggest that IORT may be a safe alternative to EBRT, with a more favourable adverse event profile in certain aspects.

The results obtained for clinical effectiveness show the following:

- Of the five studies on local recurrence of cancer after radiation therapy treatments, two were RCTs and three were CTs only. The results at five years showed that there were no significant differences between IORT and EBRT, although EBRT seemed clinically favourable. The meta-analysis of subsequent studies with 15 years of follow-up showed that EBRT had better results in terms of local recurrence (OR: 0.41) and, when studies with a high risk of bias were removed, the advantage of EBRT increased (OR: 0.26). Recent RCTs showed higher recurrence rates with IORT than with EBRT (e.g. 2.35 % vs 0.95 %, respectively). Factors such as tumour stage and size influenced local recurrence, with more marked progression in patients treated with IORT on a long-term basis.
- The analysis of global mortality was based on data from four studies (two RCTs and two non-randomised CTs) that analysed global mortality and did not find significant differences between IORT and EBRT (OR: 1.11). This was consistent across subgroups and in the sensitivity analysis. With regard to breast cancer-specific mortality, the results did not show significant differences either (OR: 0.87), indicating a similar impact of both interventions on mortality. The results were independent of the type of study or the energy source used. These findings suggest that both interventions have a similar impact on mortality in the patients analysed.
- The analysis of metastasis included data from four studies: three non-randomised CTs and one RCT. No significant differences were found in the risk of metastasis between IORT and EBRT (OR: 1.35). Although there was moderate heterogeneity, the sensitivity analysis did not show variations in the results.
- Two studies analysed quality of life. One showed that, initially, IORT had a better score in global quality of life. During follow-up, IORT showed advantages in breast symptoms, sexual function and satisfaction, and concern about the arm. The second study confirmed that there was less concern about the arm in the case of IORT. Also, patients treated with IORT resumed their work and domestic activities more quickly than those treated with EBRT. In both studies, the patients were >50 years of age.

The results obtained in the part on patient and HCP acceptability and satisfaction are the following:

- Cosmetic results. The previous report showed that, initially, both groups (IORT and EBRT) had similar aesthetic results, with 85 % and 82 %, respectively, in the categories 'excellent' or 'good'. At 5 years, the proportion of 'excellent' or 'good' aesthetic results in the IORT group increased to 90 %, while it was 68,4 % in the EBRT group. The update included four non-randomised studies that used different assessment scales, two of which did not find significant differences in aesthetic satisfaction between IORT and EBRT.

- Patients' preferences. The previous report showed that many women preferred IORT in spite of a slight increase in the risk of local recurrence. The update added two studies, indicating that, in the case of patients with a randomly assigned treatment, 60 % of patients in the group assigned to IORT accepted a 4 %–6 % risk of recurrence, compared to 12 % of patients assigned to EBRT. Also, untreated patients accepted an even higher risk than patients already treated.
- HCPs' preferences. No new data were found regarding this variable. The previous report included a study where 55 %–60 % of HCPs would be ready to recommend IORT in spite of a higher risk of local recurrence.

Five active clinical trials on the effectiveness, safety and aesthetic results of treatments were identified, with four in recruitment and one already closed. These studies, conducted in France, the UK, Germany and China, include two RCTs, one non-randomised CT and two observational studies, encompassing 1,700 patients, with end dates between 2023 and 2030.

No specific study on the budget impact of IORT on the treatment of breast cancer was found. However, a comparative economic review between IORT and EBRT showed that IORT has generally lower costs, varying between €171 and €8,841 per patient, with mixed results in terms of health benefits and cost-effectiveness.

With regard to organisational aspects, the implementation of IORT requires a multidisciplinary organisational structure with well-defined professionals and protocols. It is essential to have advanced surgery teams, intensive anaesthetic support, quality control in radiophysics, and a radiological protection study. The decision between fixed or portable equipment is crucial, with portable equipment being the most recent and most often preferred.

Although the effectiveness of IORT is still questionable in terms of recurrence reduction and no differences were found in metastasis or mortality rates compared with EBRT, IORT adoption has increased significantly, going from 1.0 % of treatments between 2004 and 2009 to 8.6 % in 2014. Accordingly, the number of hospitals using this technique in Spain went from 10 to 24 between 2013 and 2023.

IORT administered by devices using X-rays, such as Intrabeam, requires 20 to 55 minutes to administer a single-fraction dose of 20 Gy in breast cancer.

Discussion

This review examines and updates previous systematic reviews on IORT compared with EBRT for the treatment of breast cancer. The methodology used was rigorous, with an exhaustive search update and a critical review of the studies included, excluding those with a less robust design, such as case series and retrospective studies. In spite of such exhaustiveness, it is acknowledged that there may be a publication bias owing to the limited number of studies included. The update highlights major studies such as TARGIT

and ELIOT, but underlines the scarcity of randomised clinical trials comparing IORT and EBRT directly.

With regard to safety results, the analysis reveals that EBRT tends to have a higher risk of complications compared with IORT, especially in terms of cutaneous adverse effects and breast fibrosis. However, the quality of the studies that report these results is low, which suggests caution when interpreting the results. The review also mentions that IORT is associated with fewer acute adverse effects, but with an increased risk of chronic toxicity, such as oedema and scar calcification. The results of IORT compared with EBRT do not show significant differences in terms of global mortality and metastases, but a higher local recurrence rate is seen with IORT.

In economic terms, the review does not provide a final conclusion regarding the cost-effectiveness of IORT versus EBRT, indicating that the costs associated with IORT may be lower, but with health benefits not yet clearly established. A specific study carried out in Mexico suggests savings in hospital costs with IORT, although its effectiveness in terms of health is not completely clear. The economic results should be interpreted with caution, considering the specific context of each care setting. In general, IORT might be a viable option in scenarios where EBRT is difficult to access, but its preferential use should still be evaluated in clinical trials.

Conclusions

The treatment of choice in early breast cancer is surgery (lumpectomy) followed by administration of EBRT, when conditions allow. The IORT appears as a substitute alternative to EBRT in women with breast tumours in initial stages and a low risk of recurrence.

Currently the quality of the body of evidence in the studies included in this review, as assessed by applying the GRADE system, is 'low' or 'very low' for most effectiveness and safety variables. Only breast cancer-specific mortality (effectiveness) and the parenchymal complications of fat necrosis and/or haematoma/seroma (safety) are of 'moderate' quality.

Effectiveness of intraoperative radiation therapy

- Compared with EBRT, IORT was associated with a significantly higher rate of recurrence at 5 and 10 years in medium-quality randomised studies.
- The IORT did not show significant differences in general mortality and breast cancer-specific mortality and metastases in studies with more than 10 years' follow-up.

Safety of intraoperative radiation therapy

- The IORT has significantly fewer adverse effects than whole-breast EBRT in terms of both skin toxicity, lesions and cutaneous manifestations, and grade 2–3 radiodermatitis.

- With regard to parenchymal complications, IORT has significantly fewer adverse effects in terms of fat necrosis and/or hematomas or seromas. However, its effects in terms of nipple retraction, fibrosis, infections, delayed scarring or calcifications do not show statistically significant differences versus whole-breast EBRT.

Quality of life

- The analysis of quality of life between women treated with IORT and EBRT shows that, although the initial scores are similar for most domains, intraoperative radiation therapy has several advantages in the long term.
- The IORT seems to provide additional benefits in certain aspects of quality of life as well as faster recovery compared with whole-breast EBRT.

Aesthetic results

- In general, non-randomised studies with a high risk of bias revealed that both IORT and EBRT lead to similar cosmetic results in the long term.
- There are some specific aspects that favour IORT, such as less reddening and better body image perception in the short term. No statistically significant differences were found in satisfaction with the cosmetic appearance of the breast in the long term, although IORT resulted in less asymmetry according to patients' and HCPs' perception.

Patients' preferences

- The baseline report and subsequent studies show that a high percentage of women with breast cancer opt for IORT in spite of a higher risk of local recurrence compared with EBRT. In general, patients value the perceived benefits of IORT, such as a faster recovery and a reduced need to travel, which leads them to accept a certain level of additional risk. Factors such as long-term survival and treatment tolerance and duration also influence their decisions. In addition, patients show various preferences in their relationship with their doctors, divided between individual care and care by a team of specialists.

Economic assessment

- The evidence on the economic aspects of the implementation of IORT in the treatment of early breast cancer suggests that it might be associated with lower treatment costs than EBRT; however, it does not allow for conclusions to be drawn regarding its possible cost-effectiveness or its economic impact. More economic assessment studies are required to answer the research question.

Organisational aspects

- The implementation of IORT in the treatment of early-stage breast cancer requires multidisciplinary organisation and clear protocols.

Clinical practice and future lines of research

- Recent clinical guidelines, such as those of ASTRO, recommend caution in the use of IORT alone. They suggest that it be conducted in the context of a prospective register or a clinical trial owing to the limited evidence on its effectiveness and safety compared with EBRT.
- It is necessary to improve the quality of scientific evidence by improving designs, and to increase the number of randomised clinical trials with large sample sizes, which would make it possible to analyse the impact of intraoperative radiation therapy in the long term.
- Also, the studies should have a design that does not allow the participants to switch from the control group to the intervention group after the intervention, as this renders it impossible to compare both treatments.

Justificación

El cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más frecuente en el mundo, y el más frecuente en mujeres. En España en 2023 fue el tercero global y el primero en mujeres con 35.001 nuevos casos (1). La opción terapéutica conservadora e inicial del cáncer de mama temprano es la cirugía (lumpectomía), que siempre va acompañada de radioterapia externa, la cual, a su vez, puede ir acompañada de un tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Sin embargo, el uso de la radioterapia intraoperatoria (RIO) en oncología está en aumento (2, 3). En la práctica clínica se presentan discrepancias en cuanto a la idoneidad de la oferta de tratamiento de las pacientes. El Consenso Español Sobre el Uso de la Radioterapia Intraoperatoria en el Cáncer de Mama publicado en el año 2023, por un panel de expertos, ofrece la RIO para su utilización de forma asistencial fuera de ensayo clínico defendiendo la disponibilidad de la técnica para todas las pacientes (4). Por otro lado, el consenso de la Sociedad Estadounidense de Braquiterapia para la irradiación parcial acelerada de la mama publicado en 2018 sostiene que la RIO no debe ser utilizada fuera de ensayos clínicos prospectivos debido a la falta de datos que demuestren un control local equivalente en comparación con la radioterapia externa en toda la mama (EBRT, del inglés: *External Beam Radio Therapy*) (5). La guía de práctica clínica ASTRO sobre la irradiación parcial de la mama publicada en noviembre del 2023 recoge también que para pacientes con cáncer de mama invasivo en etapa temprana que reciben irradiación parcial de la mama (PBI, del inglés: *partial breast irradiation*) no se recomienda la RIO sola (sin EBRT), a menos que forme parte de un ensayo clínico o un registro multicéntrico. Además, señalan que todavía quedan por definir unos mejores criterios de selección, clarificar el riesgo de recurrencia local, su eficiencia y su toxicidad cuando se administran sin la adición de EBRT (6).

Dado que se mantienen las dudas y existe controversia sobre los resultados aportados por la RIO, tanto de seguridad como de efectividad en distintas variables, encontramos la necesidad de realizar una nueva revisión sistemática, que permita aclarar las dudas con la nueva evidencia después de la publicación de los dos informes realizados dentro de la RedETS (7,8). En el presente informe, se analizan exclusivamente las variables estudiadas en los informes anteriores.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS). Su objetivo es evaluar de forma comparada la seguridad y efectividad clínica de la utilización de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama.

1. Introducción

1.1. Descripción del problema de salud

De acuerdo con el último informe publicado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9), el cáncer es la segunda causa más común de muerte a nivel mundial, causando 9,6 millones de muertes en 2018. En el año 2020, los tumores más frecuentemente diagnosticados a nivel mundial fueron los de mama (2.261.419; 12,5 %), pulmón (2.206.771; 12,2 %), colorrectal (1.931.590; 10,7 %), próstata (1.414.259; 7,8 %) y estómago (1.089.103; 6 %).

El cáncer de mama tiene una incidencia creciente (9). Es el cáncer más comúnmente diagnosticado en las mujeres (2,1 millones de casos nuevos en 2018) y también su principal causa de muerte por cáncer (627.000 muertes en 2018) existiendo una amplia variación de prevalencia, incidencia y mortalidad entre países y nivel socioeconómico (10). Los países con los niveles más altos de desarrollo humano tienen las mayores incidencias de cáncer de mama (11). Estas diferencias se ven influidas por diferentes factores de riesgo (tabaco, alcohol, contaminación, obesidad, sedentarismo, envejecimiento, etc.), así como por los programas de cribado, detección precoz y la diferente calidad de los sistemas sanitarios (1).

De acuerdo con los informes de la OMS, alrededor de la mitad de los casos de cáncer de mama corresponden a mujeres sin ningún factor de riesgo identificable, a excepción del género (mujer) y la edad (más de 40 años) (12). Según datos del *European Cancer Information System* (ECIS) para el año 2022, Europa (EU-27) tuvo una incidencia estimada de cáncer de mama del 79,8 por cada 100.000 mujeres frente a 69,1 por cada 100.000 mujeres de la media de España (EU-27). En las últimas décadas, el número absoluto de cánceres diagnosticados en España ha aumentado a causa del aumento poblacional, el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo y el aumento de la detección precoz (1). El informe anual de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en colaboración con la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), estima que el número de cánceres diagnosticados en España en el año 2024 alcanzará los 286.664, lo que supone un ligero incremento con respecto al año 2023. Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2024 serán los de colon y recto (44.294 nuevos casos), mama (36.395), pulmón (32.768), próstata (30.316) y vejiga urinaria (22.097). En mujeres, mama (36.395) y los de colon y recto (17.285).

En cuanto a la mortalidad, en el año 2022 685.000 mujeres fallecieron por cáncer de mama en todo el mundo. A finales del mismo año, 7,8 millones de mujeres a las que en los cinco años anteriores se les había diagnosticado cáncer de mama seguían con vida, lo que justifica a este cáncer como el de mayor prevalencia en el mundo (12). El cáncer de mama fue el tumor maligno responsable de una mayor mortalidad en las mujeres españolas durante el año 2022 (6.677) (1). En Europa (EU-27) se estiman que han fallecido por cáncer de mama 19,8 de cada 100.000 mujeres frente a 13,1 de cada 100.000 mujeres de

España (13). En EE.UU., según datos del *National Cancer Institute* (NCI), la incidencia estimada para el año 2020 fue de 118,8 por cada 100.000 mujeres y su mortalidad estimada de 19,1 por cada 100.000 mujeres.

La supervivencia del cáncer de mama ha aumentado en los últimos años en España (14). En el periodo 2008-2013, la supervivencia neta a cinco años para cáncer de mama fue de 85,5 %, con un porcentaje de variación favorable (+2,8 %) respecto al periodo anterior 2002-2007 (83,2 %). A nivel europeo, para el periodo 2000-2007, la supervivencia se situó en el 81,8 % (España en el mismo periodo: 82,8 %). La supervivencia neta para el año 2005 en EE.UU. fue del 91,4 % (15).

1.2. Manejo actual del problema de salud

El tratamiento del cáncer de mama se basa en la combinación de cirugía con radioterapia y/o quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, sumado a nuevos tratamientos combinados inmunoterápicos (16, 17). La radioterapia tiene indicación tras la cirugía conservadora aplicándola de manera local (cuadrante mamario), tras mastectomía aplicándola sobre pared torácica y tras linfadenectomía, realizando la radioterapia sobre área axilar (7). En el caso del cáncer de mama en estadio precoz, el tratamiento de elección se basa en cirugía conservadora seguida de radioterapia complementaria (18). En los casos de recurrencia local después de una cirugía conservadora o mastectomía, se puede considerar la reirradiación como una opción de tratamiento (19).

Para el tratamiento del cáncer de mama se hace necesario conocer los factores pronósticos tanto del tumor como del paciente, por lo que junto al sistema de estadificación anatómico (TNM) y el sistema de estadificación pronóstico, hoy día se incluyen los biomarcadores y los paneles multigenes (20). En cuanto a los factores del paciente, el envejecimiento es uno de los más importantes, seguido de los antecedentes familiares (BRCA1, BRCA2, PALB2), menarquia precoz, menopausia tardía, edad tardía del primer embarazo, baja paridad y estilos de vida (consumo excesivo de alcohol e ingesta excesiva de grasas) (12, 21).

El tratamiento estándar con radioterapia utiliza una dosis total recomendada de 45-50 Gy, administrados en 15 a 25 fracciones diarias, de entre 1,80 y 2,67 Gy, 5 veces por semana durante 4-7 semanas, generalmente 15 fracciones/dosis 40,05 Gy o 5 fracciones/26 Gy. Puede utilizarse como modalidad única o adyuvante a otros tratamientos (quimioterapia e inmunoterapia) para el tratamiento de neoplasias localizadas y el control de recidivas de la enfermedad. Este esquema terapéutico con radioterapia puede administrarse mediante radioterapia externa (*External Beam RadioTherapy*, EBRT) en toda la mama, radioterapia externa sobre una parte localizada de la mama (PBI) radioterapia interna (braquiterapia) (22-25).

En las últimas décadas, se ha trabajado en acortar el tiempo de duración del tratamiento convencional de radiación y en reducir la superficie del cuerpo irradiada en aquellas pacientes con tumores de estadio inicial sometidas a cirugía conservadora (8). En este sentido, han aparecido dos esquemas de tratamiento con interés creciente: la

irradiación acelerada (AWBI), también llamada hipofraccionada, que administra mayores dosis en menos tiempo (26, 27); y la irradiación parcial acelerada (APBI), que irradia principalmente tejido sano próximo a la cavidad quirúrgica, lo que permite utilizar mayores dosis reduciendo el número de fracciones administradas y el tiempo total de tratamiento (28).

Los criterios de elegibilidad según las directrices de la APBI integrados con los criterios ASTRO/GEC-ESTRO son los siguientes: edad ≥ 50 años, histologías ductales y otras favorables, unicéntrico y unifocal, estado positivo del receptor, pN0 (i-/i+), grado $\frac{1}{2}$, tamaño del tumor ≤ 2 cm y luminal A (2).

Por otro lado, el consenso español sobre radioterapia intraoperatoria (RIO) en cáncer de mama define como pacientes elegibles para tratamiento exclusivo con RIO a mujeres mayores de 50 años, postmenopáusicas que presenten carcinoma precoz, ductal u otro subtipo favorable, de tamaño ≤ 25 mm, con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo (luminal A y pseudo-B), con axila clínicamente negativa. También la RIO como *boost* anticipado en pacientes con tumores de alto riesgo (HER2 y especialmente triples negativos) que van a recibir tratamiento sistémico adyuvante y cuyo intervalo entre la cirugía y la radioterapia externa se prevea mayor de 3 meses. La radioterapia externa se realiza posteriormente de forma hipofraccionada estándar (15 sesiones). También en la cirugía oncoplástica la RIO puede utilizarse como *boost* anticipado y se consideraría la mejor opción en estas situaciones (4).

1.3. Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

Frente a las técnicas APBI, cuya zona de radiación es un determinado cuadrante de la mama, la RIO ofrece la posibilidad de administrar en el mismo lecho tumoral y en una única dosis, con bioequivalencia entre 2-3 veces mayor a la dosis del tratamiento estándar completo. Se considera que la administración de una dosis de 20 Gy de RIO equivale a la administración de 40-60 Gy de manera convencional (29, 30).

La RIO permite la administración de una única dosis de radiación ionizante directamente en el lecho tumoral durante la intervención quirúrgica. Esta técnica tiene por objetivo eliminar la enfermedad residual, reducir la recurrencia local y disminuir la toxicidad en el tejido sano circundante, mejorando el control local de la enfermedad. La utilización de la RIO está descrita tanto como radioterapia de sobreimpresión (*boost*) a la radioterapia externa como en monoterapia en estadios tempranos de cáncer de mama (24).

Los dispositivos aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) y con marcado CE (*European Conformity*) para su uso como RIO pueden consultarse en la tabla siguiente (23):

Tabla 1. Características de los dispositivos que permiten la aplicación de RIO aprobados por la FDA o con marcado CE

Dispositivo	Fuente	Dosis en superficie (Gy)	Dosis a 1 cm de profundidad	Aplicador	Tiempo de tratamiento (min)	Tiempo añadido a la cirugía (min)
Novac7®	Electrones a 3–9 MeV	21	3 MeV	Tubo perspex	2	30–45
Mobetron®	Electrones a 4–12 MeV	15–16,8	4–6 MeV	Tubo sólido	2	30–45
Intrabeam®	Rayos X a 50-kV	20	5–6 Gy	Esfera sólida	20–45	30–45
Xoft® eBx™*	Rayos X a 50-kV	20	9–10 Gy	Catéter balón	17–26	30–50
HDR (High Dose Rate)	¹⁹² Ir	18	< 10 Gy	H.A.M.® Disco Silastic®	20–40	Hasta 60

Abreviaturas: FDA: Food and Drug Administration, CE: European Conformity, min: minutos
Fuente: traducida de Esposito et al. 2015 (23).

En España, los dispositivos actualmente en uso son Intrabeam® Carl Zeiss, Xoft® Axxent, LIAC® SIT y Mobertron® IntraOp, que están repartidos en 24 centros hospitalarios (4). Atendiendo a la técnica y fuente de radiación, podemos distinguir dos técnicas de RIO con las que realizar una radiación parcial acelerada de la mama:

- RIO: utiliza como fuente de energía Rayos X, de 50 kV (Intrabeam®, Xoft® Axxent). En ocasiones, este procedimiento toma el nombre del ensayo clínico promotor TARGIT (30, 31). Requiere la realización de una lumpectomía y la introducción del aplicador esférico en el tejido mamario. La radiación corresponde a 20 Gy en un radio de 1 mm y 5-7 Gy en 1 cm. La duración del tratamiento es de 20-30 minutos.
- IOERT (del inglés: *Intra-Operative Electron Radiation Therapy*): utiliza como fuente de energía electrones de 3 a 10 MeV (Liac®, Mobetron®, Novac-7® o Elekta SL). En ocasiones, el procedimiento también recibe el nombre de ELIOT (29). Requiere la realización de una cuadrantectomía, separando pectoral y tejido mamario, e introduciendo bajo la glándula un disco protector. Se administra una dosis de 21 Gy correspondiente a 60 Gy del fraccionamiento convencional. El procedimiento dura entre 15 y 20 minutos.

Es obligatoria la selección cuidadosa de las pacientes candidatas a RIO. La selección es un proceso de dos fases: preoperatoria e intraoperatoria. La primera fase incluye la exploración física, el estudio radiológico y la biopsia del tumor para evaluar el tamaño de la mama, la extensión y localización del tumor, sus características histológicas y biológicas, estadificación clínica y exclusión de la multicentricidad. A partir de aquí, se debe discutir en un contexto multidisciplinario, considerando también la edad y las comorbilidades de las pacientes. La selección posterior se realiza durante la cirugía y se basa en los resultados anatomopatológicos de las secciones congeladas de las muestras, incluyendo el tipo histológico, los márgenes de resección y la presencia de metástasis en el ganglio centinela.

En la actualidad, una biopsia de ganglio centinela negativa se considera un requisito previo para la IOERT (2).

Existen múltiples ventajas e inconvenientes para la implementación de la RIO que se han recogido en informes previos llevados a cabo dentro del marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS). El primero fue realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t) en 2013 (8) y el último fue publicado en 2019 por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) (7). En ambos se señalan como ventajas de la RIO:

- La preservación de una mayor cantidad de tejido sano de la zona de irradiación y disminución de pérdidas geográficas.
- La reducción del número de dosis administradas y su mayor homogeneidad en la distribución.
- La eliminación de la demora entre la cirugía y el inicio de la radioterapia.
- Un mejor control local de la enfermedad.
- La disminución de la toxicidad propia de las radiaciones ionizantes, al limitar la irradiación de tejidos sanos.
- La disminución del incumplimiento terapéutico, por administración completa de la dosis radioterápica pautada en único acto.
- La reducción del tiempo médico de tratamiento por paciente, del tiempo de espera y del número de visitas al hospital.
- La disminución del impacto psicológico y la mejora de la calidad de vida.

En cuanto a los principales inconvenientes atribuidos a la RIO se encuentran:

- El desconocimiento del estado patológico de los márgenes terapéuticos y los ganglios linfáticos en el momento de la radioterapia. Aunque, por lo general, se espera al análisis intraoperatorio de los márgenes quirúrgicos antes de realizar el procedimiento.
- La imposibilidad de aplicarlo en todos los casos de cáncer de mama, así como la ausencia de una definición estandarizada para la selección de pacientes adecuadas.
- La aparición de fibrosis como manifestación de toxicidad tardía.
- La necesidad de contar con aceleradores lineales portátiles para administración en el propio quirófano o bien asumir el traslado a una sala de radiación, si no se cuenta con quirófanos adaptados.
- Requiere un equipo multidisciplinario, entrenado y coordinado para realizar la técnica.

En el informe del 2013, los autores concluyen que la evidencia disponible sobre seguridad y eficacia de la RIO, tanto utilizado como sobreimpresión como en sustitución de la EBRT convencional, era de baja calidad. Asimismo, señalan que el empleo de la RIO no supone un incremento en términos de efectividad y que la administración de una única dosis de radiación intraoperatoria se asocia con una incidencia de recurrencias y metástasis equiparable al tratamiento convencional, no produciendo mejora significativa de la supervivencia. El informe del IACS (7), aunque concluía que la RIO se podría presentar como una alternativa de sustitución de la EBRT en estadios iniciales y de bajo riesgo de recurrencias, señaló que tenía una mayor tasa de recurrencias frente al tratamiento estándar (RR: 4,11; IC95 %: 0,99 – 17,13), no habiendo diferencias estadísticamente significativas en términos de mortalidad y metástasis.

En ambos informes, según los/las profesionales, los resultados estéticos alcanzados fueron excelentes o buenos para el 90 % de las pacientes intervenidas con RIO; sin embargo, esta cifra es menor cuando los resultados son valorados por las propias mujeres.

En cuanto a la evaluación económica, la eficacia de la RIO se definió como controvertida, debido a la heterogeneidad de los resultados encontrados.

2. Alcance y objetivo

2.1. Alcance

Este informe tiene como población diana cualquier paciente con cáncer de mama que vaya a ser sometido a cirugía y en cuyo proceso se le aplique RIO. El informe trata de determinar la efectividad y la seguridad de estas pacientes sometidas a RIO a nivel de recidivas locales y seguridad del paciente y del profesional.

El informe va dirigido la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación del SNS, a los responsables de la autorización de las técnicas de las Comunidades Autónomas (CC.AA.), a gestores y a los diversos profesionales sanitarios implicados en el tratamiento o manejo de estas pacientes.

No se evaluará la aplicación de la RIO junto con otras radioterapias, ni otro tipo de radioterapias distintas a la RIO. Tampoco se evaluarán los aspectos éticos, sociales y legales, ya que no se han identificado cuestiones relevantes al respecto que puedan condicionar la implementación de la tecnología objeto de evaluación. No es objeto de este documento establecer recomendaciones clínicas sobre la RIO.

A continuación (tabla 2), se describe la pregunta de investigación en formato PICOD (*Patient-Intervention-Comparison-Outcomes- study Design*):

Tabla 2. Pregunta de investigación PICOD

Descripción	Alcance
Población	Pacientes adultos con cáncer de mama sometidos a RIO en el acto quirúrgico como sobreimpresión o sustituto de la radioterapia postoperatoria tras la cirugía
Intervención	Radioterapia intraoperatoria con haz de electrones (IOERT) o rayos X
Comparación	Radioterapia externa (estándar: radioterapia a toda la mama; EBRT, WBRT)
Resultados	<u>Efectividad:</u> Control de recurrencias locales y calidad de vida percibida por las pacientes <u>Seguridad:</u> Morbilidad, lesiones parenquimatosas y de la piel, toxicidad a lo largo del tiempo. Seguridad del personal sanitario.
Diseño	Ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasiexperimentales con grupo de comparación y estudios observacionales prospectivos con grupo de comparación.

Fuente: elaboración propia

2.2. Objetivos principales

Evaluar la efectividad de la RIO como tratamiento adyuvante a la cirugía, en términos de recidivas locales y calidad de vida percibida por las pacientes.

Comparar la seguridad de la RIO frente al tratamiento radioterápico estándar, en términos de toxicidad.

2.3. Objetivos secundarios

- Definir qué subgrupos de pacientes con cáncer de mama, especialmente mujeres, pueden beneficiarse más del tratamiento con RIO.
- Definir el impacto económico de la implementación de la RIO respecto a sus comparadores.
- Evaluar los cambios organizacionales y estructurales necesarios para la implementación de la RIO.
- Definir la aceptabilidad y satisfacción tanto de las pacientes como de los/las profesionales sanitarios.

3. Método

3.1. Metodología de elaboración del informe

Se realizó una actualización de un informe previo siguiendo la metodología descrita en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” desarrollada dentro de la línea de desarrollos metodológicos de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS (RedETS) (32).

3.1.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta a los objetivos planteados se actualizó la búsqueda bibliográfica del informe previo elaborado por el IACS (7) teniendo en cuenta su límite temporal, desde el año 2016, momento en el que se cerró la búsqueda, hasta febrero de 2024 en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos generales: *Medline Embase* y *Web of Science*.
- Bases de datos de proyectos de investigación en curso: *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, *ClinicalTrials.gov*.
- Bases de datos de guías de práctica clínica: *GuíaSalud*, *G-I-N International Guidelines Library* y *TripDatabase*.

Se adaptó el lenguaje de las estrategias de búsqueda a cada base de datos combinando términos libres y descriptores. Los términos libres y descriptores utilizados fueron aquellos relacionados con la patología como “breast neoplasms”, “breast cancer”, “breast tumor” entre otros, y los relacionados con la intervención como “intraoperative”, “IORT”, “radiotherapy”, etc. La estrategia completa puede ser consultada en el anexo A.

Se realizó también una revisión manual de las referencias incluidas en los artículos seleccionados con el fin de minimizar las pérdidas.

Los resultados obtenidos en las bases de datos bibliográficas se volcaron a un gestor bibliográfico (EndNote 20.3) con la finalidad de eliminar duplicados y realizar la gestión bibliográfica en la redacción del informe.

3.1.2. Criterio de selección de estudios

La selección de los estudios se realizó por pares de forma independiente y ciega en base a los criterios de inclusión/exclusión establecidos según la pregunta PICOD. La selección de los estudios se realizó utilizando el software Covidence® y las dudas se resolvieron por consenso. Los criterios de inclusión y exclusión utilizados fueron los siguientes:

- Diseño epidemiológico:
 - Inclusión: revisiones sistemáticas y/o metanálisis de alta calidad, que incluyan estudios comparativos, estudios con grupo de comparación (ECA, estudios cuasi-experimentales, estudios cohortes y de casos y controles), así como informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).
 - Exclusión: revisiones narrativas, estudios primarios sin grupo de comparación y estudios de un solo caso.
- Tipo de publicación:
 - Inclusión: se consideraron artículos originales de investigación publicados en revistas con revisión por pares e informes ETS para el análisis de efectividad y seguridad. Las GPC y documentos de posicionamiento y consenso se tuvieron en cuenta para los aspectos organizacionales.
 - Exclusión: artículos de opinión, cartas, editoriales, comentarios y comunicaciones a congresos.
- Características de las pacientes:
 - Inclusión: adultos ≥ 18 años con cáncer de mama en cualquier estadio, sometidos a RIO en el acto quirúrgico como sobreimpresión o sustituto de la radioterapia post-operatoria tras la cirugía.
 - Exclusión: población infantil y aquellas pacientes sometidas a RIO para tumores diferentes al de mama, pacientes que reciben RIO después de otra radioterapia.
- Tipo de intervención: RIO con haz de electrones o rayos X.
- Variables de resultado:
 - Inclusión: calidad de vida, control recurrencias local o a distancia, lesiones parenquimatosas y de la piel, preferencias de las pacientes y profesionales sanitarios y resultados estéticos.
 - Exclusión: estudios cuya finalidad fuese el cálculo de la dosis efectiva de RIO o resultados técnicos (ausencia de resultados clínicos o relacionados con las pacientes).
- Idioma:
 - Inclusión: castellano, inglés, francés y portugués.
 - Exclusión: cualquier otro idioma distinto a los citados en los criterios de inclusión.

3.1.3. Síntesis de la evidencia

La síntesis de resultados se realizó atendiendo a la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (33), que tiene en cuenta las siguientes consideraciones: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Se proporcionó un resumen de los resultados de efectividad, seguridad y satisfacción preseleccionados.

Se realizó un análisis cuantitativo mediante un metanálisis en aquellas variables en las que fue metodológicamente factible (igual unidad de medida). Los métodos estadísticos de metanálisis incluyeron el modelo de efectos fijos y de efectos aleatorios. El modelo de efectos fijos supone que cada estudio independiente proviene de la misma población y que la variabilidad entre diferentes estudios es muy pequeña. El modelo de efectos aleatorios significa que cada estudio proviene de poblaciones diferentes y cada estudio tiene una gran variabilidad. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad (*leave one out*) para valorar el impacto del tamaño además de los sesgos de riesgos. Se realizó un estudio del sesgo de publicación cuando el número de estudios metanalizados fue mayor o igual a 10.

El nivel de la calidad de la evidencia se clasificó en cuatro categorías (GRADE): alta, moderada, baja o muy baja (anexo D).

3.1.4. Valoración de la evidencia

El proceso de evaluación de la calidad y aplicabilidad de la evidencia se realizó por pares. La extracción de datos se realizó mediante tablas de evidencia elaboradas específicamente para este proyecto y que se encuentran en el anexo C. Los datos fueron extraídos por un técnico y verificados por otro de forma independiente. Las diferencias de opinión se resolvieron por consenso.

La calidad de la evidencia se valoró empleando las escalas específicas para cada tipo de estudio, con base en los recomendados por la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnología sanitarias” (32). Así, para valorar calidad de las RS se empleó el *Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR 2) (34), la herramienta RoB 2 de la Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios (35) y la herramienta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*) para los estudios no aleatorizados (36). Se utilizó la herramienta CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) para evaluar la calidad de los estudios cualitativos (37) y las Fichas de Lectura Crítica (FLC) de Osteba (38) para valorar los estudios de evaluación económica. La valoración completa del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se muestra en el anexo D.

La aplicabilidad de la evidencia se valoró teniendo en cuenta la población incluida en los estudios evaluados, la intervención y los comparadores empleados, los resultados y el entorno geográfico y clínico.

Una vez finalizado el informe, este se sometió a un proceso de revisión interna por personal de la propia agencia y posteriormente a una revisión externa por parte de profesionales especialistas en oncología radioterápica.

4. Resultados

4.1. Descripción de la evidencia disponible

4.1.1. Resultados de la búsqueda

La presente revisión sistemática ha tomado como referencia los informes previos publicados por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t (8) y su actualización posterior realizada por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, IACS (7). Por ello, el periodo fijado para la presente revisión sistemática ha sido desde el año 2016 hasta el año 2024. La estrategia de búsqueda se puede encontrar en el anexo A.

Un total de 1310 referencias fueron recuperadas como resultado de nuestra búsqueda bibliográfica. Se eliminaron 16 duplicados, y tras realizar el cribado por título y resumen, se consideraron irrelevantes 1176 referencias quedando 118 publicaciones para su lectura a texto completo. Finalmente, fueron incluidas en la presente revisión sistemática un total de 13 referencias: 6 estudios (en 7 publicaciones) para la parte de efectividad y seguridad (30, 39-44), 2 para las preferencias de las mujeres (45, 46), 4 para los resultados estéticos (42, 43, 47, 48) y una revisión sistemática para los aspectos económicos (49). Los estudios excluidos y sus motivos pueden consultarse en el anexo E. Se han utilizado herramientas web tanto para la realización del cribado (Covidence®) como para el análisis de datos (RevMan®).

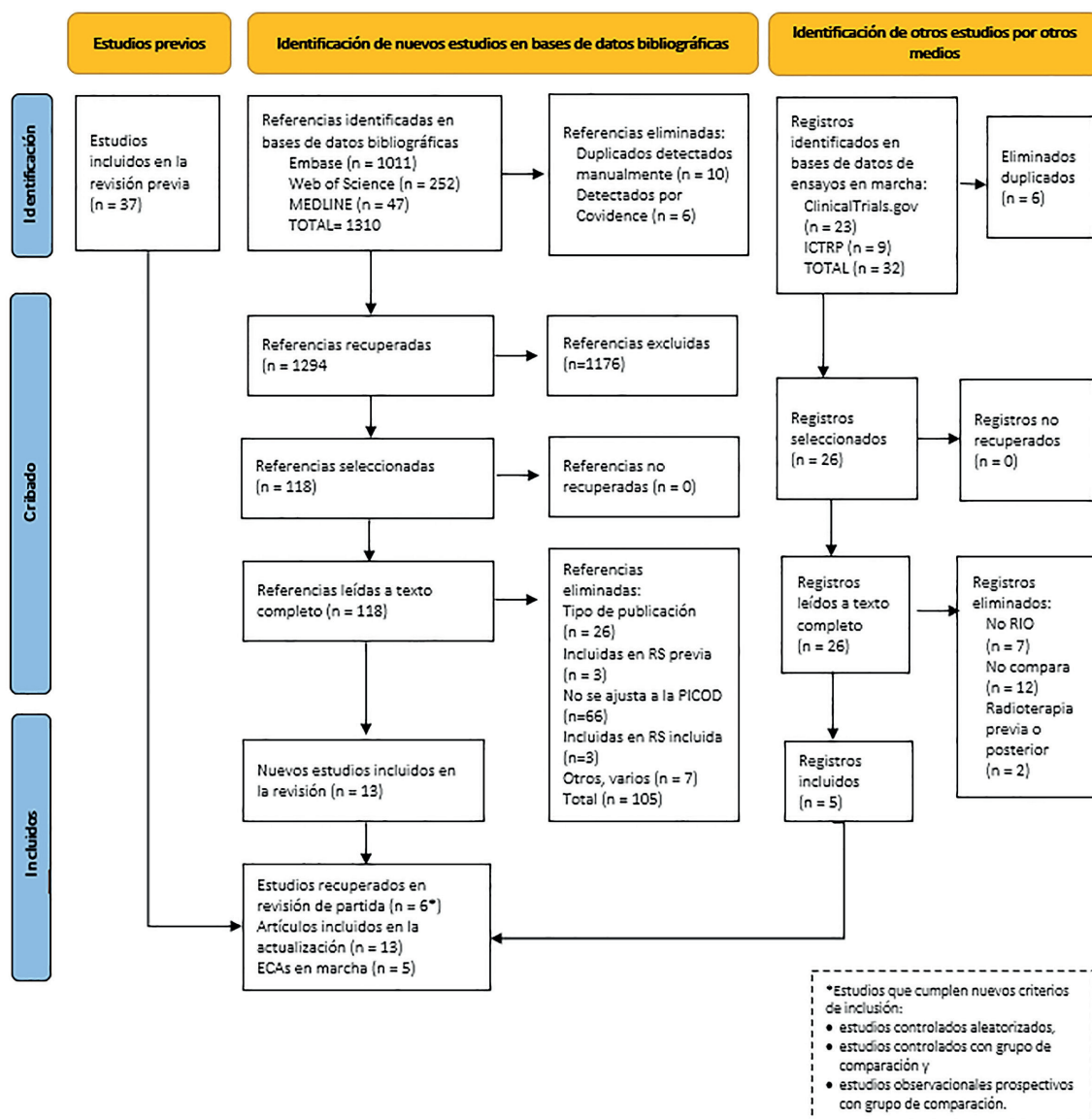
Por otra parte, la consulta en las bases de datos de estudios en investigación en marcha localizó 28 referencias, de las cuales cinco cumplieron los criterios de selección previamente establecidos, y cuyas principales características aparecen recogidas en el apartado 4.4 de este documento.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica descrita anteriormente se reflejan en el diagrama de flujo (figura 1) en formato PRISMA.

4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Entre los estudios incluidos para el análisis de la seguridad y efectividad del procedimiento, se incluyeron 2 ECA (procedentes de tres publicaciones Vaidya et al. (2020) (30), Vaidya et al. (2021) (44), Orecchia et al. (2021) (41)), 1 ensayo clínico no aleatorizado (Sorrentino et al. (2018) (42)) y 3 estudios observacionales prospectivos (Williams et al. (2017) (43), Oliver et al. (2021) (40), Hashemi et al. (2021) (39)). Dos ECA constituyen actualizaciones o análisis de subgrupos de ensayos clínicos comenzados con anterioridad, TARGIT (31) y ELIOT (29). Varios de los estudios seleccionados para analizar la seguridad y efectividad también se han utilizado para evaluar aspectos organizativos, resultados estéticos y preferencias de las pacientes. Para la valoración del impacto económico se ha incluido una revisión sistemática de coste-efectividad y análisis de costes. Además, se seleccionaron 4 GPC y 2 informes ETS que se tuvieron en cuenta para los aspectos organizacionales.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios



Según el país de elaboración, dos de los estudios fueron multicéntricos (UK, EE.UU., UE, Canadá, Australia) ambos realizados dentro del estudio TARGIT (30, 44). El resto de estudios se realizaron en un único centro y país: dos en Italia (41, 42), 1 en España (40), otro en Polonia (43) y por último uno en Irán (39). Los estudios incluyeron 2233 pacientes tratadas con RIO, sin contar los duplicados de los estudios de TARGIT (30, 43, 50). El tamaño muestral varió desde los 899 del estudio de TARGIT (44) y los 651 del estudio de ELIOT (41) a estudios de subgrupos con 13 pacientes (43). El grupo comparador disponía de 5448 pacientes, también sin contar las posibles pacientes duplicadas de los estudios del TARGIT (30, 43, 50). En el anexo C se incluyen las tablas de evidencia de los artículos incluidos en esta revisión.

El seguimiento medio de los estudios fue de 4,8 años, con una desviación estándar de (DS) $\pm$ 4,9 y un rango entre 1 y 12 años. Como se esperaba el 100 % de las pacientes fueron mujeres. La edad media fue de aproximadamente 60 años para los dos grupos (RIO

vs EBRT), calculada con las medias de 5 estudios que aportaron el dato. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,98$), obtenido mediante la prueba t Student para dos muestras suponiendo varianzas iguales.

Atendiendo a la técnica y fuente de radiación, dos estudios realizaron la RIO mediante Rayos X (ECA TARGIT y los estudios por subgrupo (30, 40, 43, 44, 50)), y otros dos (ECA ELIOT (41) y el estudio de Sorrentino et al. (42)) utilizaron como fuente de radiación el haz de electrones. Por su parte Hashemi et al. (2021) (39) realizó una comparación entre las dos fuentes en relación a la radioterapia externa.

Las características generales de los estudios localizados en la actualización para evaluar la efectividad y seguridad de RIO en el cáncer de mama se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Características generales de los estudios incluidos para seguridad y efectividad

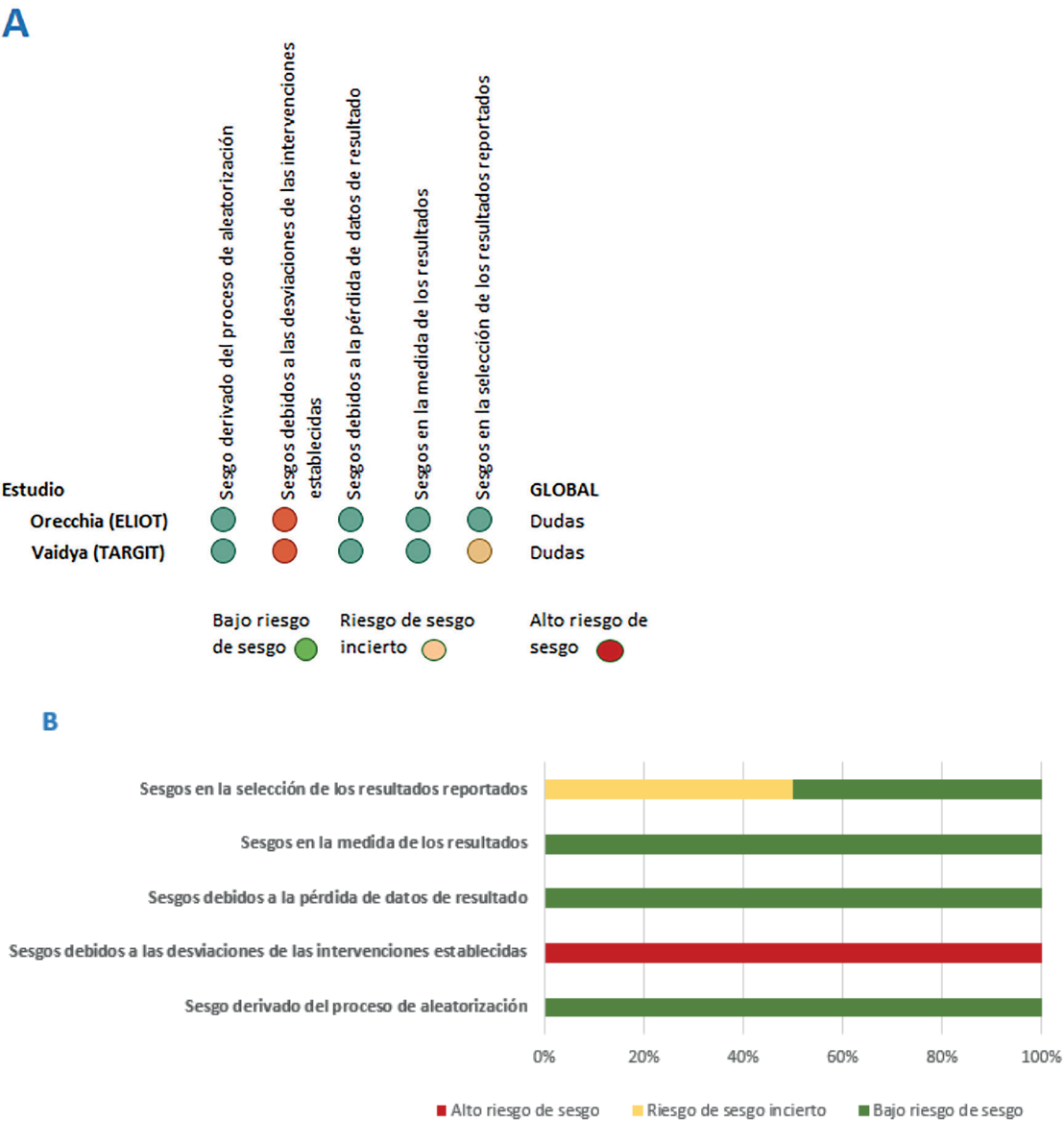
Autor, año, país, referencia	Tipo estudio	N Pacientes	N RIO	Seguimiento (años)	Edad RIO	Edad EBRT	Criterio inclusión por edad	Tipo de RIO
Williams et al. (2017), Polonia (43)	Subgrupo: TARGIT	29	13	1	56	56	>45	Intrabeam, rayos X
Sorrentino et al. (2018), Italia (42)	EC no aleatorizado	360	140	1	65,5	68,5	>50	Haz de electrones
Vaidya et al. (2020 y 2021), Multicéntrico (30, 44)	ECA: TARGIT	2298	899	10	63	63	>45	Intrabeam, rayos X
Orecchia et al. (2021), Italia (41)	ECA: ELIOT	1305	651	12			48-75	Haz de electrones
Oliver et al. (2021), España (40)	Observacional	423	215	2	67	64,8	>45	Rayos X
Hashemi et al (2021), Irán (39)	Cohorte	1033	315	3	47	47	45-50	Haz electrones y rayos X

Abreviaturas: N: número, RIO: Radioterapia Intraoperatoria EBRT: radiación externa (del inglés: *External Beam Radio Therapy*)
Fuente: elaboración propia

La calidad metodológica fue evaluada por pares de forma independiente empleando la escala ROB-2 para valoración del riesgo de sesgo de ECA (Figura 2) y ROBINS-I para los estudios de intervención no aleatorizados (Figura 3). El análisis de la calidad de cada uno de los estudios se puede consultar en el anexo C.

Para las dos actualizaciones del ensayo TARGIT y de acuerdo con la escala ROB-2, se consideró que los estudios planteaban algunas características preocupantes en al menos un dominio, presentando un alto riesgo de sesgo en las desviaciones de las intervenciones debido a que pacientes y clínicos no fueron cegados (30). Además, existen preocupaciones que se producen en las desviaciones de la intervención prevista, donde aproximadamente un 10 % de las pacientes no recibieron el tratamiento asignado en el grupo de casos y un 8 % en el grupo de control; además un 21 % de las pacientes del grupo de RIO recibieron RT externa mostrando solo resultados por separado de la supervivencia sin recidiva local. El resto de variables se presentan de forma conjunta. El ensayo Orecchia et al. (2021) (41) (estudio ELIOT), se consideró de riesgo alto también debido a la ausencia de cegamiento del tratamiento de las pacientes y clínicos

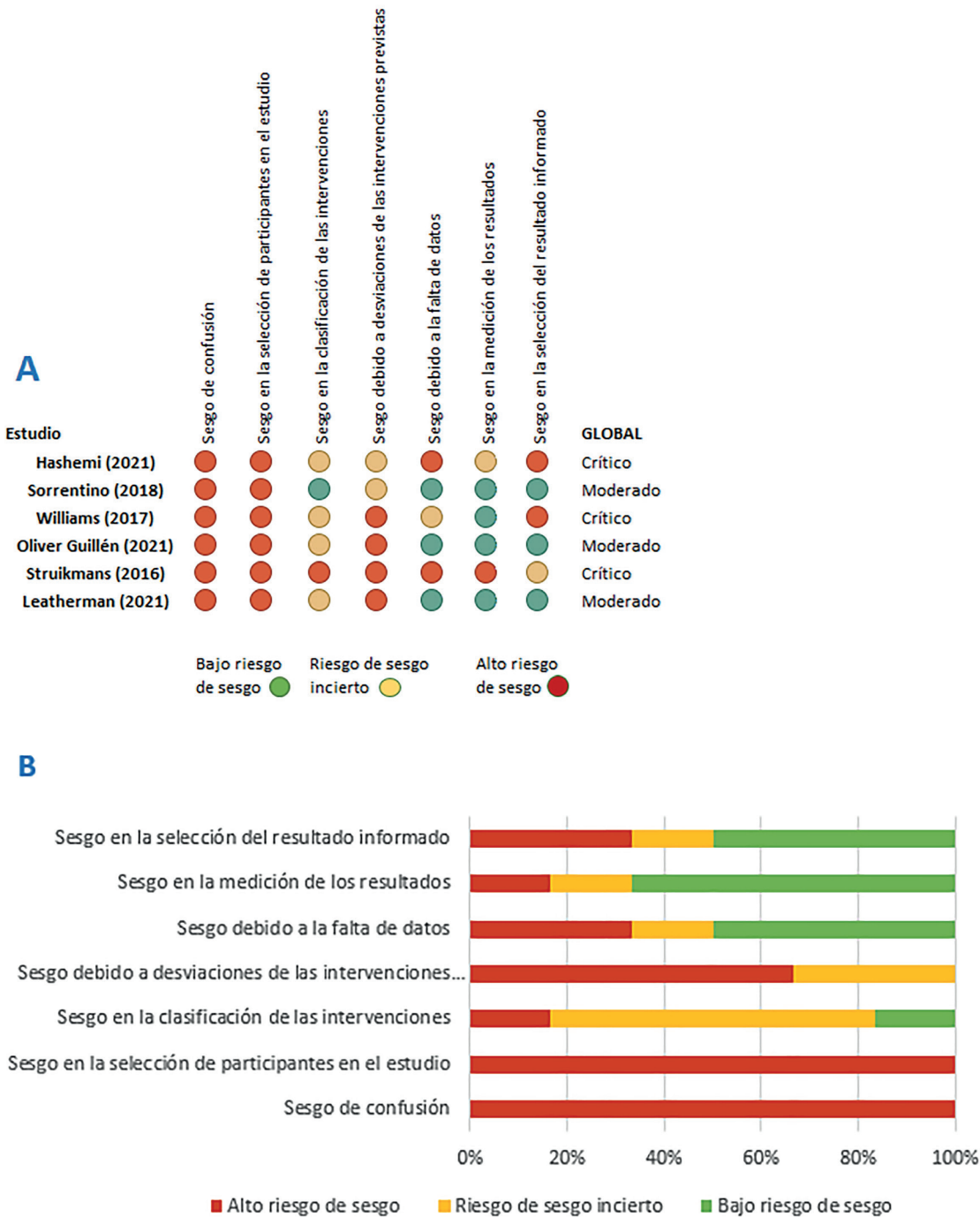
Figura 2. Riesgo de sesgo de estudios aleatorizados mediante herramienta Rob2. Figura (A) resumen de juicio de riesgo de sesgo y figura (B) gráfico de juicio de riesgo de sesgo.



Fuente: elaboración propia

En el caso de los estudios no aleatorizados el riesgo de sesgo fue moderado en tres y crítico en otros tres. Todos presentaron sesgo de confusión y sesgo en la selección de participantes (Figura 3).

Figura 3. Riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados mediante herramienta Rob2. Figura (A) resumen de juicio de riesgo de sesgo y figura (B) gráfico de juicio de riesgo de sesgo



Fuente: elaboración propia

Para el análisis de la efectividad, solo se utilizaron estudios obtenidos en la actualización, dado que los dos ECA (29, 51) incluidos en el informe previo presentaban publicaciones posteriores; únicamente datos del estudio de Corica et al. (2016) (50) fueron descritos en el apartado de calidad de vida. Las publicaciones localizadas en la actualización fueron 5 artículos: 2 ECA y 3 estudios de intervención no aleatorizados.

De los ECA, uno consistió en una actualización del estudio TARGIT (30, 44), ensayo en fase III, prospectivo, internacional y multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), con análisis por intención de tratar, que comparó la RIO adaptada al riesgo con el tratamiento convencional de EBRT sobre la mama entera. Estos estudios actualizaron la evidencia disponible en supervivencia, recurrencia y mortalidad para los años 2020 y 2021. El otro ECA correspondió a una actualización del ensayo ELIOT (41), ensayo clínico de equivalencia fase III, abierto, aleatorizado (1:1), unicéntrico con dos brazos: grupo ELIOT (*Intraoperative irradiation for early breast cancer*, RIO para cáncer de mama temprano) vs grupo EBRT (sobre la mama entera). En este estudio, se aportó nueva evidencia sobre recaída, recurrencia, supervivencia, muerte y seguridad de la técnica.

Los estudios de intervención no aleatorizados utilizados para valorar la efectividad pueden consultarse en la tabla anterior (tabla 3) (39, 42). Los estudios son demasiado problemáticos en este ámbito para proporcionar evidencia útil sobre los efectos de la intervención.

Para la valoración de la seguridad se incluyeron 6 estudios (40-43, 47) localizados en la actualización y 5 (29, 50-53) procedentes del informe de partida (7). Sin embargo, no todos pudieron ser metanalizados al presentar los datos de manera global y no especificar el tipo de efecto adverso. Se observó una amplia heterogeneidad en las variables de seguridad. Todos los estudios presentaron un riesgo crítico de sesgo en al menos dos dominios, sesgo de confusión y sesgo de selección de participantes en los cinco estudios no aleatorizados. La valoración de sesgo por parte del informe previo fue de calidad baja debida a la alta heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios no aleatorizados.

Para el abordaje sobre las preferencias de las pacientes y resultados cosméticos se han seleccionado de la búsqueda sistemática 6 estudios (42, 43, 45-48). Tres estudios cualitativos (45-47), dos observacionales (43, 48) y un EC no aleatorizado (42). Todos ellos con riesgo de sesgo en más de un ítem.

No se localizaron estudios posteriores al informe del IACS (7) sobre las preferencias de los/las profesionales.

Para el abordaje organizacional se localizaron 4 estudios (54-57), todos ellos realizados fuera de España y de la UE. Dos en EE.UU. (55, 57), uno en EE.UU. y Canadá (56) y el último realizado en Reino Unido.

Mediante la búsqueda bibliográfica se identificó una revisión sistemática (49) de estudios de evaluación económica, que estimaron unas ratios de coste-efectividad incrementales (RCEI) por años de vida ajustados por calidad (AVAC) de la RIO frente a la EBRT en pacientes con cáncer de mama operable en estado temprano. Según la escala CHEERS (58), la calidad general de la evidencia de la revisión se calificó como moderada.

4.2. Seguridad del paciente

El informe del IACS (7) incluyó un total de 21 estudios para la descripción y análisis de la seguridad de la RIO. Sin embargo, solo cuatro cumplieron nuestros criterios de inclusión

según el tipo de estudio, cualquier diseño con grupo de comparación y prospectivo (29, 51-53). Estos cuatro estudios ofrecían datos sobre complicaciones parenquimatosas tras la cirugía y radioterapia: necrosis grasa (29, 52), hematoma/seroma (51, 52), infección que requiere tratamiento antibiótico intravenoso o cirugía (51), cicatrización retardada (51), retracción mamaria (53) y calcificaciones (53). Además, los dos ECA incluidos (29, 51) ofrecían datos sobre lesiones y manifestaciones dérmicas: Veronesi et al. (29), del estudio ELIOT, informó sobre eritema, hiperpigmentación, prurito y toxicidad en la piel, con un seguimiento de 5 años; y Vaidya et al. (51), del estudio TARGIT, aportó datos de toxicidad en la piel con un seguimiento de 6 meses. Los estudios presentaron un rango de seguimiento muy amplio de entre 6 meses y 5 años.

Los estudios localizados e incluidos en la actualización evaluaron la seguridad a través de las mismas variables de resultado utilizados en el informe del IACS (7) (tabla 4): lesiones y manifestaciones dérmicas (eritema, sequedad, hiperpigmentación, prurito y/o toxicidad en la piel) y complicaciones parenquimatosas (fibrosis, retracción mamaria, necrosis grasa, hematoma o seroma, infecciones, cicatrización retardada y/o calcificaciones), además se localizó dolor y/o edema.

Tabla 4. Efectos adversos generales

Lesiones y manifestaciones dérmicas										
	Tipo estudio	Seguimiento	Radiodermitis				Toxicidad piel	Telangiectasia		
			Eritema	Sequedad	Hiperpigmentación	Prurito				
Informe IACS										
Veronesi et al. (2013), Italia (29)	ECA (ELIOT)	5 años	EBRT: 40/47 RIO: 5/29	EBRT: 20/148 RIO: 10/157	EBRT: 36/174 RIO: 11/157	EBRT: 41/191 RIO: 5/158	EBRT: 37/464 RIO: 11/412			
Vaidya et al. (2014), Multicéntrico (51)	ECA (TARGIT)	6 meses					EBRT: 13/1730 RIO: 4/1721			
Estudios incluidos en la actualización										
Sorrentino et al. (2018), Italia (42)	EC no aleatorizado	33,5 meses	EBRT: 9/220 RIO: 0/140							
Oliver et al. (2021)*, España (40)	Observacional	24 meses	EBRT: 14/208 RIO: 3/215							
Complicaciones parenquimatosas										
	Tipo estudio	Seguimiento	Fibrosis/	Retracción mamaria	Necrosis grasa	Hematoma o seroma	Infecciones	Cicatrización retardada o calcificaciones	Dolor	Edema
Informe IACS										
Veronesi et al. (2013), Italia (29)	ECA (ELIOT)	5 años			EBRT: 10/146 RIO: 22/151					
Vaidya et al. (2014), Multicéntrico (51)	ECA (TARGIT)	6 meses				EBRT: 2/1730 RIO: 4/1721	EBRT: 9/1730 RIO: 12/1721	EBRT: 5/1730 RIO: 3/1721		
Cracco et al. (2015), Italia (52)	ECC	17 meses			EBRT: 2/105 RIO: 10/81	EBRT: 9/105 RIO: 6/81				
Elsberger et al. (2014), Reino Unido (53)	OPCC (subestudio TARGIT)	EBRT: 4 años RIO: 5 años		EBRT: 63/80 RIO: 47/61				EBRT: 19/80 RIO: 12/61		
Estudios incluidos en la actualización										
Sorrentino et al. (2018), Italia (42)	EC no aleatorizado	33,5 meses	EBRT: 16/220 RIO: 3/140		EBRT: 15/220 RIO: 16/140				EBRT: 33/220 RIO: 4/140	
Oliver et al. (2021), España (40)	Observacional	24 meses				EBRT: 4/208 RIO: 3/215	EBRT: 3/208 RIO: 4/215			

*Radiodermatitis precoz grave (G3). Abreviaturas: ECC: experimental con grupo control, OPCC: observacional prospectivo con grupo control, ECA: ensayo clínico aleatorizado, EC: ensayo clínico, RIO: Radioterapia Intraoperatoria (del inglés: *Intra Operative Radiation Therapy*), EBRT: radiación externa (del inglés: *External Beam Radio Therapy*).

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos

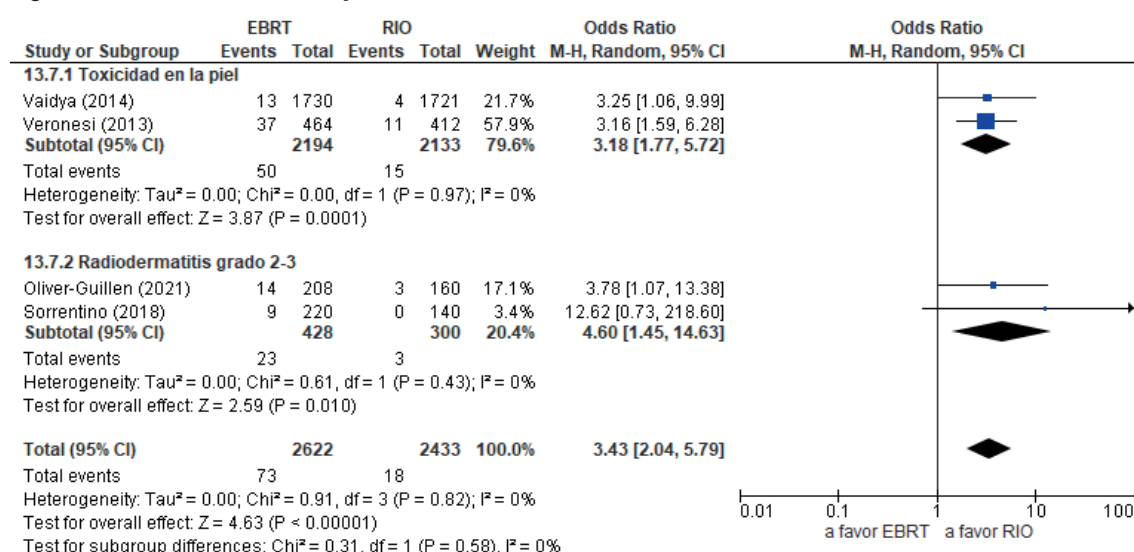
En general se observa que la EBRT presenta un riesgo más elevado de complicaciones (42), mayores síntomas mamarios (50), mayor enrojecimiento independientemente de la edad, tamaño e IMC (43) y también, un riesgo aumentado para radiodermatitis de grados G2-G3 así como para fibrosis ≥ grado 2 y retracción mamaria ≥ grado 2 (59).

Los datos obtenidos de los estudios presentaban variabilidad en la presentación y recogida. Solo se pudieron metanalizar los efectos o lesiones dérmicas de la toxicidad en la piel con los estudios incluidos en el informe del IACS (7) y radiodermatitis de grado 2-3 con dos estudios de la actualización (40, 42). En el caso de las complicaciones parenquimatosas se pudo agrupar necrosis grasa/hematoma/seroma (29, 40, 42, 51, 52), fibrosis/retracción mamaria (42, 53), infecciones (40, 51) y cicatrización retardada o calcificaciones (51, 53). Sin embargo, los resultados de los subgrupos hay que tomarlos con prudencia al metanalizar solo dos estudios en todos los casos, excepto para las necrosis grasas/hematomas/seromas que se incluyen cinco (29, 40, 42, 51, 52).

Para el análisis de efectos adversos se utilizó un modelo de efectos aleatorios, debido a la variabilidad de la presentación de los resultados y el tiempo de seguimiento. En la figura 4 se ven los resultados sobre lesiones o manifestaciones dérmicas, tanto totales como por condición, y en la figura 5 los efectos sobre las complicaciones parenquimatosas, también totales y por condición.

El metanálisis muestra una disminución de efectos adversos sobre lesiones o manifestaciones dérmicas a favor de la RIO en comparación con la EBRT (OR: 3,43; IC95 % [2,04 a 5,79], $p < 0,00001$) y no se observa heterogeneidad ($\text{Chi}^2 = 0,91$; $p = 0,82$; $I^2 = 0\%$) (Figura 4). Según los resultados del metanálisis la RIO disminuye de forma significativa el riesgo de sufrir tanto radiodermatitis grado 2-3 (OR: 4,60; IC95 % [1,45 a 14,63], $p < 0,010$) como toxicidad en piel (OR: 3,18; IC95 % [1,77 a 5,72], $p < 0,0001$), en ambos casos sin heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). El *test for subgroup differences* presentó un valor mayor de 0,10 ($p = 0,58$) lo que suele indicar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los estimados globales de los subgrupos.

Figura 4. Forest Plot de lesiones y manifestaciones dérmicas



Abreviaturas: EBRT: radioterapia externa a toda la mama; RIO: radioterapia intraoperatoria, CI: intervalo de confianza

Por otra parte, no se pudo obtener el sesgo de publicación al presentar menos de 10 estudios, dado que los métodos de detección del sesgo de publicación son poco fiables cuando el número es pequeño.

Respecto al análisis de sensibilidad ninguno de los estudios modificó sustancialmente el resultado global cuando se eliminó del metanálisis.

Cuando se analizaron los resultados de las complicaciones parenquimatosas (figura 5), hay que tener en cuenta que el número de pacientes totales no es el real, ya que los estudios se repiten en los distintos efectos adversos sobrestimando el número de pacientes totales tratadas, así como el número de pacientes con efectos adversos, ya que no se conoce si algunas pacientes han sufrido más de un efecto adverso. Sin embargo, no está sobrestimado el número de efectos adversos 157/3215 en EBRT vs 151/2233 en RIO, presentando un RR: 1,38; IC95 % (1,11 a 1,7) en las pacientes que son tratadas con RIO. Observamos en el análisis de subgrupos como la retracción mamaria y fibrosis muestra resultados favorables a la RIO sin significación estadística ($p=0,32$) y alto grado de heterogeneidad $I^2=59$ %, mientras los ítems referidos a la cicatrización retardada o calcificaciones presenta resultados favorables a la radioterapia externa también sin significación estadística ($p=0,39$) pero con una elevada heterogeneidad ($I^2=98$ %). Por su parte, las infecciones presentaron menor riesgo en pacientes con tratamiento de EBRT, también sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,35$) y nula heterogeneidad. Por último, la necrosis grasa (y/o) hematoma/seroma obtuvo menor riesgo en pacientes tratadas con EBRT con significación estadística ($p=0,002$) y una heterogeneidad nula ($I^2=0$ %).

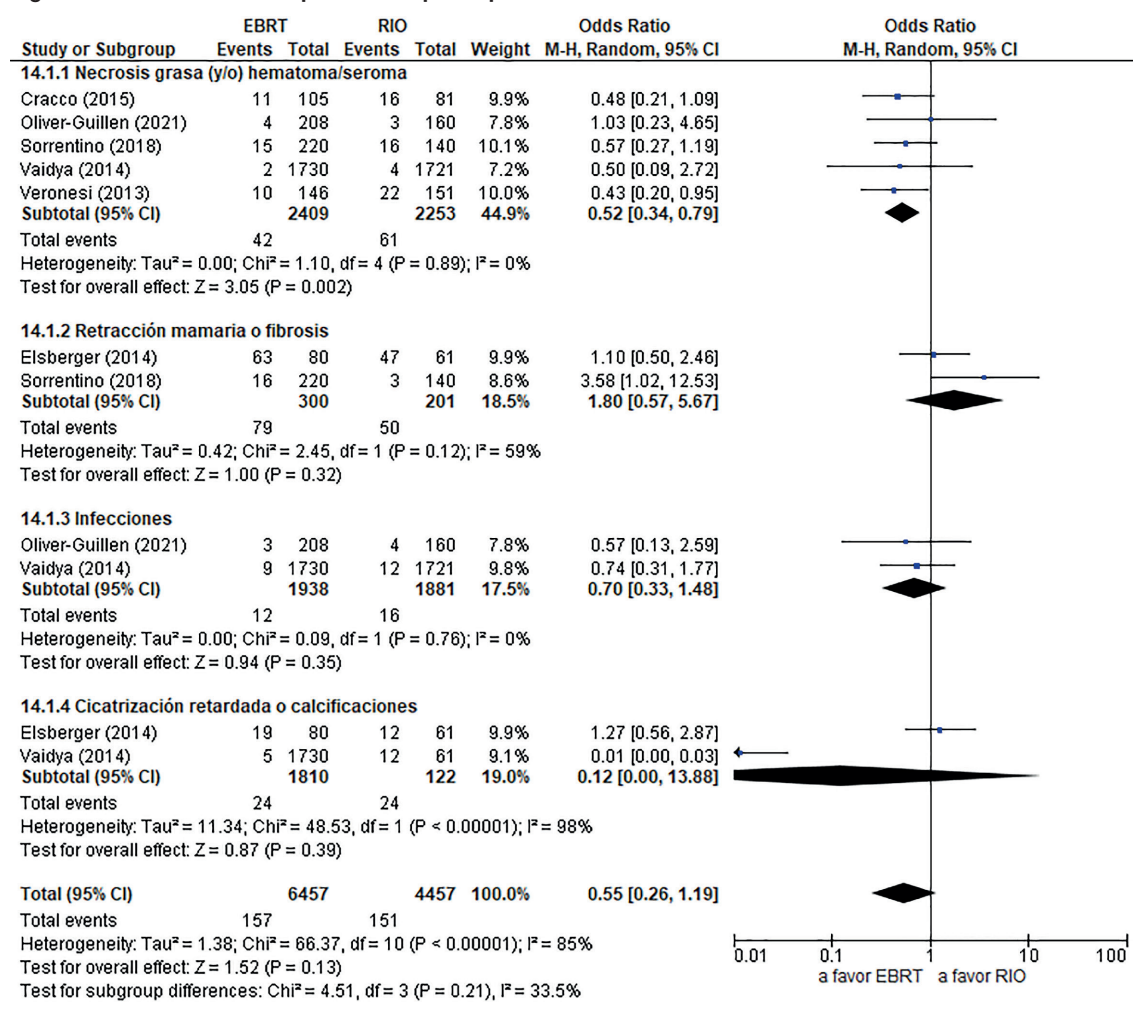
En el análisis de sensibilidad de retracción mamaria, concretamente el estudio de Sorrentino et al. (42) modificó el resultado, obteniendo en su eliminación una significación estadística ($p=0,05$) a favor de la EBRT.

Como en el caso anterior de lesiones y manifestaciones dérmicas no se analizó el sesgo de publicación al metanalizar menos de 10 estudios.

Otros efectos no recogidos en el metanálisis como el grado de telangiectasia no mostraron diferencias significativas entre ambos tratamientos (59). Existe discrepancia en cuanto al edema y el dolor mamario. Sorrentino et al. (42), reflejan que hasta un 15 % de las pacientes sometidas a EBRT presentaron edema/dolor mamario mientras que de las que recibieron RIO solo se presentó en un 2,9 % y en general el riesgo de complicaciones fue 2,53 veces mayor con la EBRT en comparación con RIO ($p<0,001$).

Williams et al. (43), añaden que en cuanto a la simetría tampoco se encontraron diferencias entre los dos grupos de intervención. En cuanto al posible impacto de la quimioterapia en las complicaciones generales en cada grupo, Sorrentino et al. (42), estiman que no existen diferencias estadísticamente significativas (OR: 0,82; IC95 % [0,39-1,7], $p=0,5$), para el grupo de radioterapia externa vs (OR: 1,12; IC95 % [0,38-3,3], $p=0,8$, para RIO).

Figura 5. Forest Plot de Complicaciones parenquimatosas



Abreviaturas: EBRT: radioterapia externa a toda la mama; RIO: radioterapia intraoperatoria, CI: intervalo de confianza

El estudio cualitativo de Leatherman et al. (47) basado en preguntas del cuestionario BREAST-Q v2 no encontraba diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (RIO vs EBRT) en las preguntas referentes a los efectos adversos tanto en el momento del tratamiento como en el momento de la encuesta (tabla 5).

Tabla 5. Cuestionario BREAST-Q v2 para efectos adversos

Variable	RIO	EBRT	p
Efectos adversos en el momento del tratamiento	88,2 ± 16,6	84,6 ± 9,3	0,18
Efectos adversos en el momento de la encuesta (≈ 2 años desde operación)	84,7 ± 23,8	82,2 ± 28,6	0,49

Abreviaturas: RIO: radioterapia intraoperatoria, EBRT: radioterapia externa a toda la mama
Fuente: Leatherman et al. (2021) (47)

La tabla 6 muestra los efectos adversos recogidos en cada estudio y las dosis utilizadas tanto en EBRT como en RIO. No se ha podido analizar el tipo de efecto en función de la dosis administrada al presentar los estudios alta heterogeneidad en dosis y fracciones administradas.

Tabla 6. Efectos adversos y dosis administradas en los estudios

Estudio	Dosis	Toxicidad	EBRT n (%)	RIO n(%)	Significación
Sorrentino et al. (2018) (42)	EBRT: dosis total de 45 Gy en 20 fracciones en 4-6 semanas más un refuerzo concomitante de 5 Gy en cuatro fracciones semanales (1,25 Gy por fracción). RIO: 21 Gy en 2-4 min.	Ninguno	147 (66,8)	117 (83,6)	EBRT se asoció a un riesgo medio más alto de complicaciones comparado con RIO, con un OR igual a: 2,53; IC95 % (1,49-4,28)p<0.001
		Necrosis grasa/seroma	15 (6,8)	16 (11,4)	
		Fibrosis/retracción mamaria	16 (7,3)	3 (2,1)	
		Radiodermitis G3-G4	9 (4,1)	0 (0,0)	
		Edema/dolor en la mama	33 (15,0)	4 (2,9)	
Williams et al. (2017) (43) (subestudio TARGIT)	EBRT: 25 fracciones de 2 Gy cada una, más cinco fracciones de 2 Gy cada una, para una dosis total de 50 Gy más 10 Gy de refuerzo al lecho tumoral. RIO: 20 Gy en la superficie del aplicador equivalen a 5-6 Gy a 1 cm de profundidad desde la superficie del aplicador.	Cambio de color	A los 12 meses hubo diferencias significativas en varias de las medidas de color (figura 2), lo que indica más “enrojecimiento” en los senos tratados de las mujeres en el grupo de EBRT en comparación con el grupo de RIO. Esta diferencia se mantuvo después de ajustar por el tamaño del tumor, el índice de masa corporal y la edad (p=0,0198).		
		Simetría	No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.		
Orecchia et al.(2021) (41) (ELIOT)	EBRT: radioterapia en los 3 meses después de la cirugía. Se administró en fraccionamiento convencional, administrada en 25 fracciones de 2 Gy. Dosis total de 50 Gy en 5 semanas, seguida de una dosis de refuerzo de 10 Gy al lecho tumoral en 1 semana RIO: Dosis única de radioterapia de 21 Gy administrada intraoperatoriamente B51 justo después de la extirpación del tumor.	Lesión en la piel	El grupo de RIO se asoció con menos eventos adversos en la piel de forma significativa		
Oliver-Guillén et al. (2021) (40)	EBRT: recibieron tanto terapia convencional como hipofraccionada. RIO: mediante Axxent Xofig, dispositivo de alta dosis y baja energía (50 kV de energía máxima)		Radioterapia Externa	RIO	Significación
		Hematoma G3	4	3	1
		Infección G2 – 3	3	4	1
		Fístula/dehiscencia	1	3	1
		Radiodermitis precoz grave (G3)	14	3	0,01

Abreviaturas: n: número, Min: minutos, RIO: Radioterapia Intraoperatoria (del inglés: *Intra Operative Radiation Therapy*), EBRT: *External Beam radio Therapy*, OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confianza

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios

4.3. Efectividad clínica de la tecnología

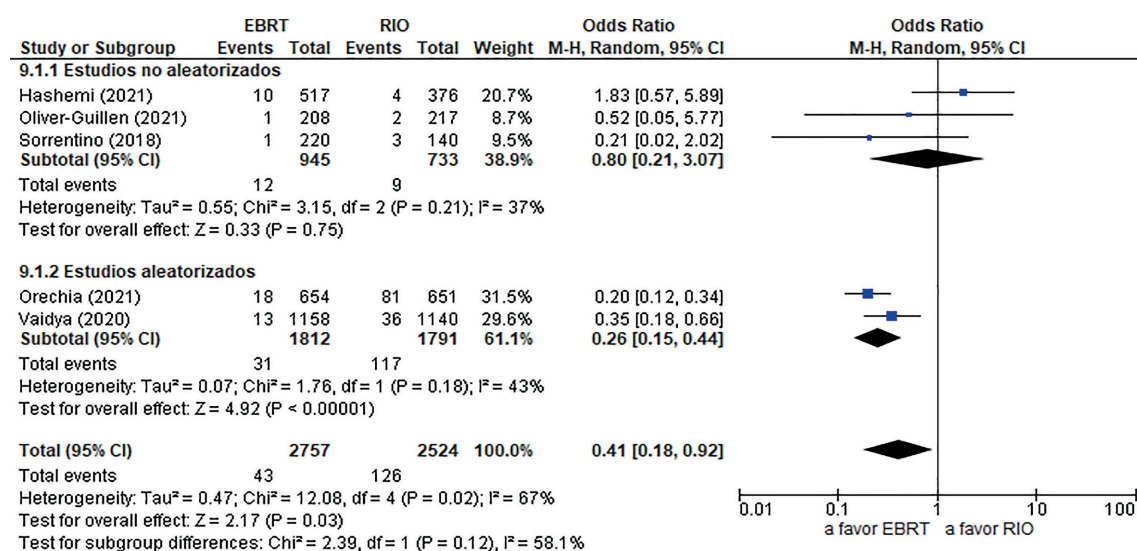
4.3.1. Recurrencia local

De los 5 estudios (30, 39-42) con resultados de recurrencia local susceptibles de ser metanalizados, 3 presentaron un diseño de intervención no aleatorizada (39, 40, 42) y 2 eran ECA (30, 41), estos dos ECA estaban incluidos en el estudio del IACS (7). El informe del IACS analizaba la recurrencia local a los 5 años, donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas (RR: 4,11; IC95 % [0,99-17,13], p=0,05),

aunque la significación clínica fue favorable a la EBRT en ambos estudios. El período de estudio de la recurrencia local en los ECA de la actualización fue de 15 y 19 años para los estudios de Orecchia et al. (41) y Vaidya et al. (30), y en los estudios no aleatorizados el tiempo de seguimiento fue menor, Sorrentino et al. (42) y Oliver et al. (40) con un mínimo de 2 años y Hashemi et al. (39) con 5 años.

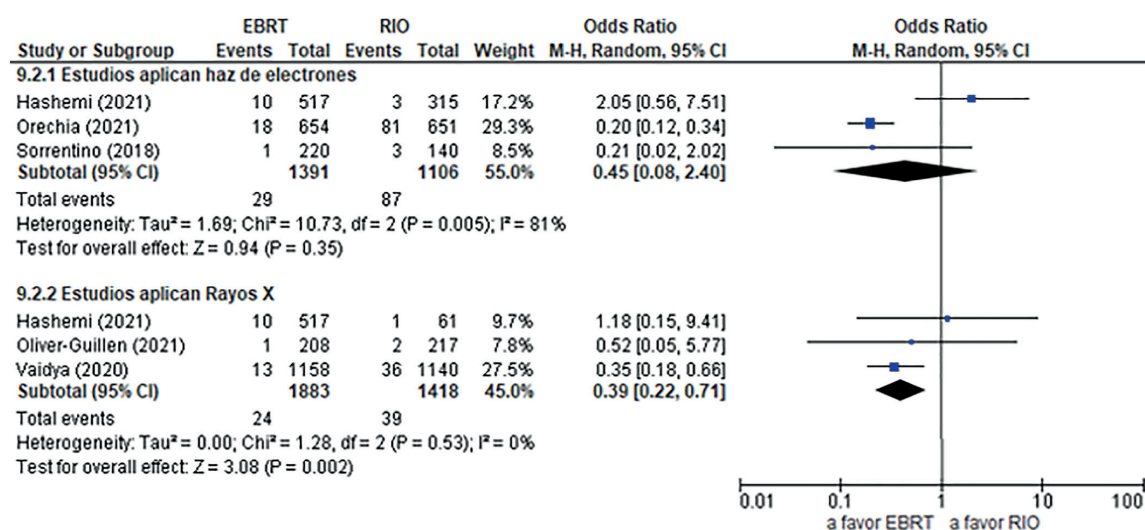
El resultado del metanálisis para recurrencia locorregional puede verse en las figuras 6 y 7. Se metanalizaron los datos en función del tipo de estudio (figura 6) y en función de la fuente de energía aplicada en la RIO (figura 7). En ambos casos se utilizó un modelo de efectos aleatorios: en el análisis por diseño fue debido a la alta heterogeneidad ($I^2=67\%$), y en el análisis en función del tipo de energía no se pudieron recoger los resultados globales al duplicar el número de pacientes del grupo de EBRT en el estudio de Hashemi et al. (39).

Figura 6. Forest Plot de recurrencia local por tipo de estudio



Abreviaturas: EBRT: radioterapia externa a toda la mama; RIO: radioterapia intraoperatoria, CI: intervalo de confianza

Figura 7. Forest Plot de recurrencia local según fuente de energía de RIO



Abreviaturas: EBRT: radioterapia externa a toda la mama; RIO: radioterapia intraoperatoria, CI: intervalo de confianza

Según el tipo de estudio, los resultados se mostraron a favor de la EBRT (OR: 0,41; IC95 % [0,18-0,92], $p=0,03$), y según el tipo de RIO aplicada, no se pudo obtener un resultado global debido a que el estudio de Hashemi et al. (39) duplicaría los resultados del grupo EBRT. El metanálisis muestra por un lado como los estudios que aplican rayos X van a favor de la EBRT (OR: 0,39; IC95 % [0,22-0,71], $p=0,002$), y en los estudios que aplican la RIO mediante haz de electrones se presenta una alta heterogeneidad y no se muestran diferencias significativas entre grupos, aunque existe una tendencia clínica hacia menor recurrencia en el grupo de EBRT, como en el resto de análisis.

En el análisis por subgrupos en función del diseño y calidad de los estudios, se pudieron apreciar diferencias notables. Cuando se eliminan las interferencias de aquellos estudios de alto riesgo de sesgo y peor calidad metodológica, se evidencia un OR a favor de EBRT frente a RIO de (OR: 0,26; IC95 % [0,15-0,44], $p<0,00001$), y una heterogeneidad moderada $I^2=43$ %. Por el contrario, el análisis por subgrupos en función del tipo de energía aplicada para la RIO presentó diferencias entre ellas: los estudios que aplicaron haz de electrones no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,35$) con una gran heterogeneidad entre estudios ($I^2=81$ %), y los estudios que aplicaron RIO mediante Rayos X presentaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la EBRT ($p=0,002$), con heterogeneidad nula. No se realizó un estudio sobre el sesgo de publicación al ser menos de 10 estudios.

Los últimos datos de los ECA mostraron resultados concordantes en la misma dirección (mayor tasa de recurrencias con la RIO vs EBRT), en el ensayo TARGIT-A del 2021 (44) se presentó un 2,35 % de recurrencias en el grupo tratado solo con RIO frente a un 0,95 % tratado con EBRT y en el ensayo ELIOT del 2021 (41), la RIO presentó recurrencias en un 10,75 % frente a un 2,46 % de las tratadas con EBRT.

En algunos estudios se encuentran definidos algunos factores pronósticos para estas recurrencias locales. Hashemi et al. (39), exponen que el estadio, el tamaño (menor o mayor de 2,5 cm), el grado y el marcador HER2 (positivo/negativo) presentan diferencias estadísticamente significativas, y no encuentran asociación para la invasión linfovascular, los marcadores hormonales ni el marcador Ki67. Orecchia et al. (41), exponen que en la tasa de eventos a 5, 10 y 15 años se aprecia una progresión creciente más acusada en el grupo sometida a RIO (0,5 % vs 4,2 % en 5 años, 2,4 % vs 12,6 % a 15 años) con un HR (RIO vs EBRT) de 4,62 (2,68 – 7,95).

4.3.2. Mortalidad

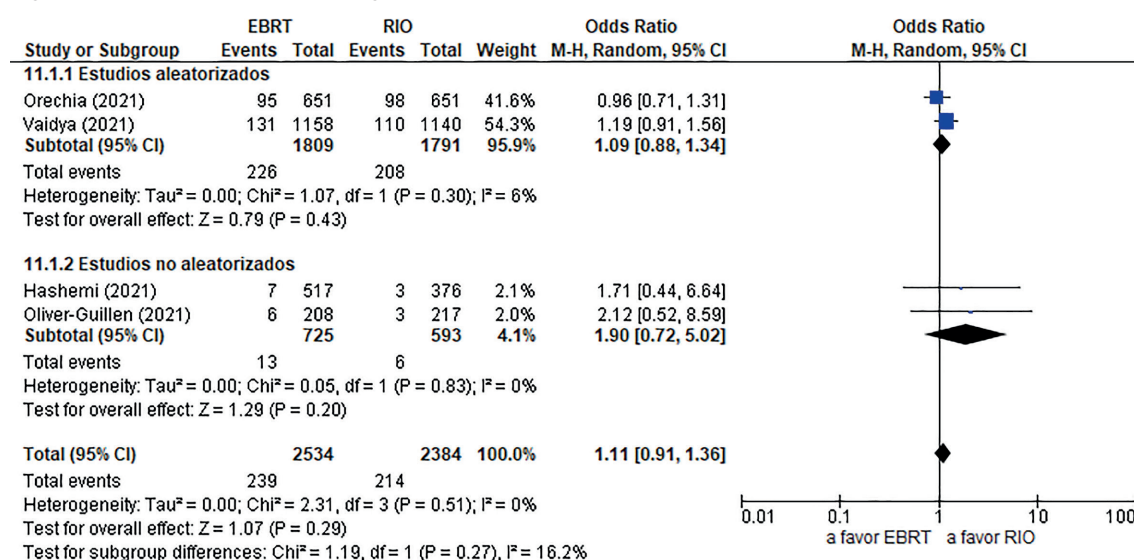
Mortalidad global

Para el análisis de la mortalidad global se han obtenido datos de 4 estudios (39-41, 44), 2 ECA (41, 44) y 2 estudios no aleatorizados u observacionales (39, 40). A su vez los estudios utilizaron distintas fuentes de energía para la aplicación de la RIO, 2 con haz de electrones (39, 41) y dos mediante Rayos X (40, 44). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios en ambos análisis. En el análisis por tipo de estudio no se observó heterogeneidad entre los estudios ($I^2=0$ %) y en el análisis según la fuente de energía utilizada en la RIO se mostró una

heterogeneidad moderada ($I^2=32\%$), en ambos casos el número de estudios era pequeño. La decisión se tomó basándose en los diferentes tiempos de seguimiento de los estudios.

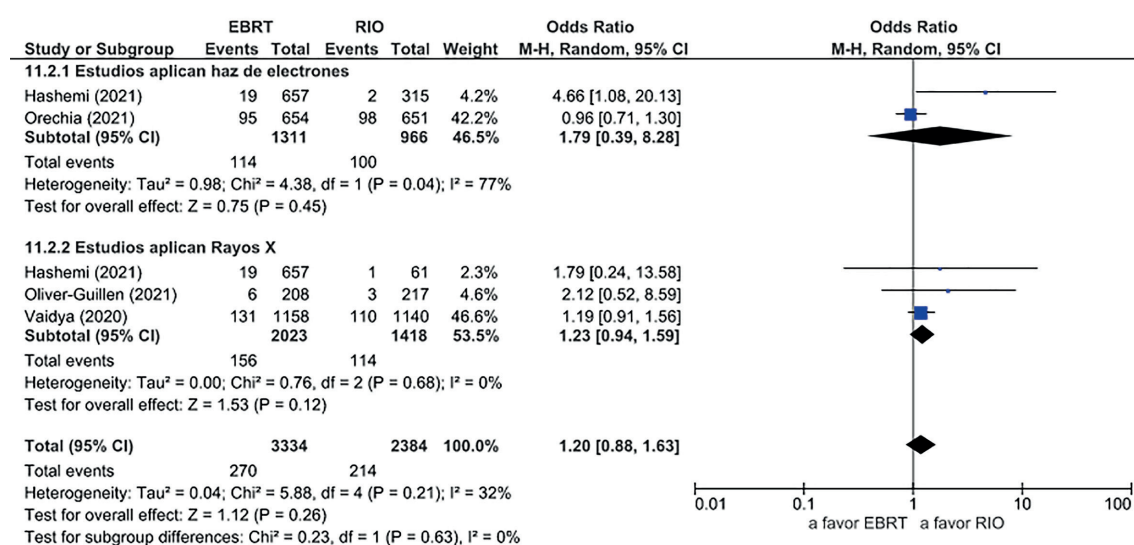
No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad general entre los dos tipos de intervenciones EBRT vs RIO, tanto en función del tipo de estudio (OR: 1,11; IC95 % [0,91 a 1,36], $p=0,29$) (figura 8), como en función del tipo de fuente de energía utilizada en la RIO (OR: 1,20; IC95 % [0,88 a 1,63], $p=0,26$) (figura 9). El análisis por subgrupos tuvo un valor de p de 0,27 en el análisis por tipo de estudio y de $p=0,63$ en el análisis por fuente de energía, en ambos casos no significativo, lo que indica que el efecto no tiene que ver con los subgrupos creados.

Figura 8. Forest Plot de mortalidad general por tipo de estudio



Abreviaturas: EBRT: radioterapia externa a toda la mama; RIO: radioterapia intraoperatoria; CI: intervalo de confianza

Figura 9. Forest Plot de mortalidad general según fuente de energía de la RIO



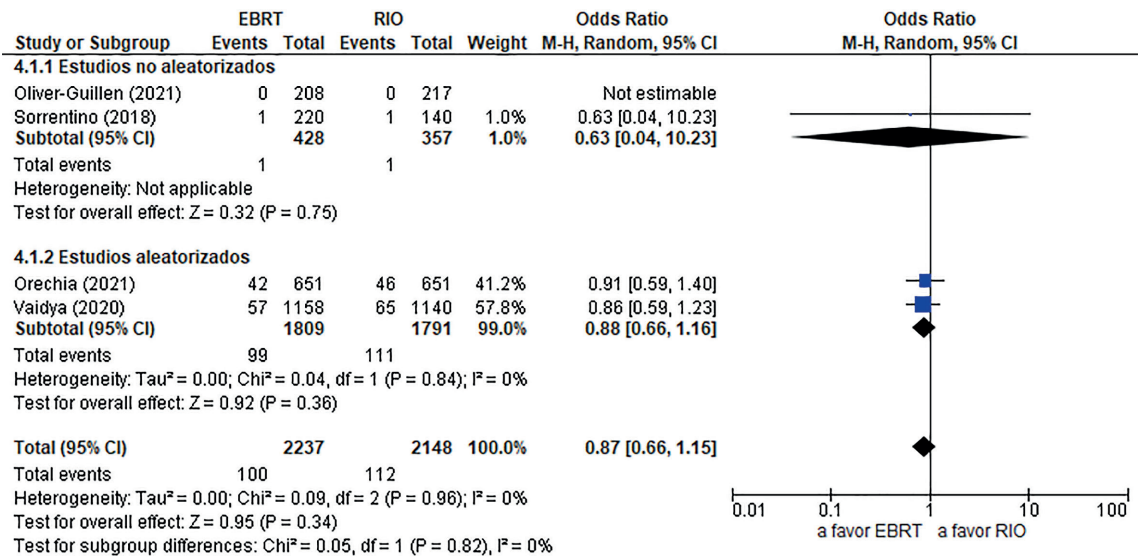
Abreviaturas: EBRT: radioterapia externa a toda la mama; RIO: radioterapia intraoperatoria; CI: intervalo de confianza

El análisis de sensibilidad, tanto según el tipo de estudio, como según la fuente de energía no modificó el resultado global, lo que indica unos resultados robustos, aunque tomados con precaución al ser pocos estudios. Como en el caso anterior de las recidivas, no se realizó un estudio global debido a que el estudio de Hashemi et al. (39) duplicaría las pacientes del grupo EBRT. Tampoco se calculó el sesgo de publicación al ser menos de 10 estudios.

Mortalidad por cáncer de mama

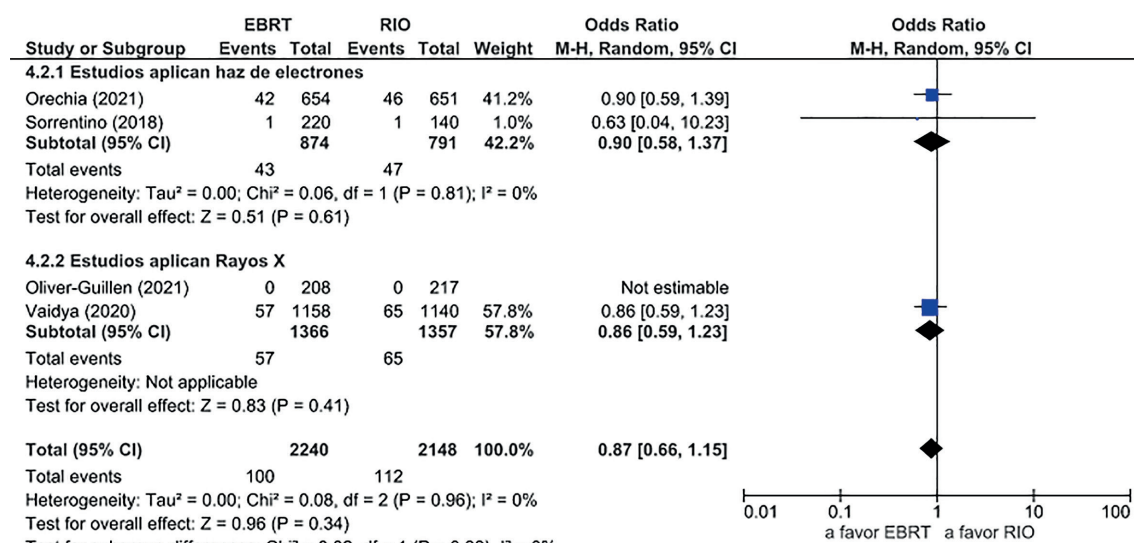
En cuanto a la mortalidad específica por cáncer de mama, solo 4 estudios ofrecían el dato, y como en el caso anterior, dos eran los ECA y dos eran estudios no aleatorizados u observacionales. Se optó por un modelo de análisis de efectos aleatorios, por la variabilidad en la recogida de datos y el tiempo de seguimiento, aunque no presentaran heterogeneidad ($I^2=0\%$). Como en el caso de la mortalidad global tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos y en ninguno de los dos análisis, dando el mismo resultado en ambos (OR: 0,87; IC95 % [0,66-1,15], $p=0,34$) (figuras 10 y 11). Hay que tener en cuenta que el estudio de Oliver et al. (40) no presentó ninguna muerte por cáncer de mama. El *Test for subgroup differences* presentó en ambos análisis, un valor mayor de $p > 0,10$, (0,82 y 0,88 para análisis según tipo de estudio y según fuente de energía, respectivamente) lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los estimados globales de los subgrupos. El estudio de sensibilidad no mostró diferencias al eliminar cualquiera de los estudios.

Figura 10. Forest Plot de mortalidad específica por cáncer de mama por tipo de estudio



Abreviaturas: EBRT: radioterapia externa a toda la mama; RIO: radioterapia intraoperatoria, CI: intervalo de confianza

Figura 11. Forest Plot de mortalidad específica por cáncer de mama en función de la energía aplicada en RIO



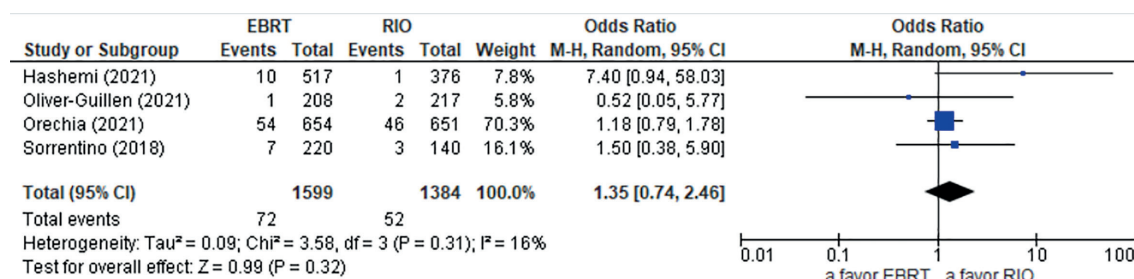
Abreviaturas: EBRT: radioterapia externa a toda la mama; RIO: radioterapia intraoperatoria, CI: intervalo de confianza

No se realizó un estudio sobre el sesgo de publicación al ser menos de 10 estudios.

4.3.3. Metástasis

Para el análisis de las metástasis 4 estudios aportaron datos, 3 no aleatorizados (39, 40, 42) y el ECA del estudio ELIOT (41). Los estudios no aleatorizados (39, 40, 42) recogieron 24 casos de metástasis, 18 en pacientes que recibieron EBRT y 5 en la RIO, en un tiempo de seguimiento máximo de 5 años. El ECA llevado a cabo por Orecchia et al. (41) en un tiempo de seguimiento de 15 años, contabilizó 110 metástasis (54 en EBRT vs 46 en RIO). Aunque no existía heterogeneidad ($I^2=0\%$), se optó por un modelo de efectos aleatorios al no poder metanalizar en función del tipo de estudio, ya que solo se disponía de un ECA (figura 9) y por tanto tampoco se pudo realizar análisis por subgrupos. La RIO no mostró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de sufrir metástasis en comparación con la EBRT (OR: 1,35; IC95 % [0,74-2,46], $p=0,32$), heterogeneidad moderada/baja ($\chi^2=3,58$; $I^2=16\%$, $p=0,31$).

Figura 12. Forest Plot de metástasis



Abreviaturas: EBRT: radioterapia externa a toda la mama; RIO: radioterapia intraoperatoria, CI: intervalo de confianza

El análisis por subgrupo no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los estimados globales de los subgrupos ($p=0,52$). La aplicación por haz de electrones presentó una heterogeneidad moderada. El análisis de sensibilidad tampoco mostró ninguna variación de resultados.

4.3.4. Calidad de vida

El informe del IACS incluía en este epígrafe un estudio Corica et al. (50), en la actualización solo se identificó un estudio Sorrentino et al. (42). En el estudio de Corica et al. (50), se evaluó la calidad de vida de 126 mujeres de Australia (subgrupo estudio TARGIT), con edad media de 63 años. Se utilizó el cuestionario EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) QLQ-C30 (*quality of life questionnaire*), el módulo BR23 (Breast-Specific) y el BIABC (*Body Image after Breast Cancer Questionnaire*). Se analizaron 8 dominios de calidad de vida: imagen corporal, síntomas mamarios, función sexual, satisfacción sexual, preocupación por el brazo, preocupación por el cuerpo, estigma corporal y transparencia. Inicialmente, las puntuaciones de calidad de vida no mostraron diferencias significativas entre los grupos, excepto en la calidad de vida global, donde el grupo RIO tuvo una mejor puntuación (79,5) comparado con el grupo EBRT (70,3) ($p=0,007$). Durante el seguimiento (3, 6, 9 meses, y 1 a 5 años), no se encontraron diferencias significativas en la imagen corporal, preocupación por el cuerpo, estigma corporal y transparencia. Sin embargo, se observaron diferencias a favor de RIO en síntomas mamarios a los 6 meses y al año; en la función sexual al año y de 2 a 5 años; en la satisfacción sexual al año y de 2 a 4 años; y en la preocupación por el brazo al año.

Por su parte, Sorrentino et al. (42) utilizaron el cuestionario BIABC que fue completado por 91 pacientes con EBRT (41,4 %) y 65 con RIO (46,4 %), en ambos casos, pacientes mayores de 50 años. En el ámbito de preocupaciones sobre el brazo, las puntuaciones favorecieron a las pacientes con RIO, con una puntuación de $-3,3 (\pm 3,2)$ comparado con $-1,7 (\pm 3,7)$ para EBRT, presentado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$) a favor de la RIO. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el resto de dominios del BIBCQ.

Sorrentino et al. (42) también analizó la reanudación de las actividades laborales y domésticas. La RIO permitió una recuperación significativamente más corta en comparación con la EBRT en trabajadores ($p=0,024$), mientras que este beneficio no fue significativo en personas al cuidado del hogar/personas jubiladas ($p=0,306$) según el modelo log-lineal. Tanto la edad ($p=0,72$) como la necesidad de disección axilar ($p=0,355$) no tuvieron impacto en el tiempo hasta la reanudación del trabajo. El tiempo promedio para volver al trabajo o actividades diarias fue de 70,6 días con EBRT y 41 días con RIO, ($p<0,0001$ para RIO vs. EBRT). Para trabajadores, el promedio fue 54,1 días y para personas al cuidado del hogar/personas jubiladas 35,7 días ($p=0,05$).

4.4. Aceptabilidad y satisfacción

4.4.1. Resultados cosméticos

El informe del IACS (7) incluyó dos estudios con grupo de comparación que ofrecían datos sobre resultados cosméticos (50, 60). Corica et al. (50), subgrupo del ensayo TARGIT-A, evaluaron los resultados estéticos de 60 mujeres tratadas con RIO y 66 con EBRT mediante la escala *Harris Scale Scoring System*, que clasifica los resultados en cuatro categorías de excelente a pobre. Inicialmente, el 85 % del grupo RIO y el 82 % del grupo EBRT tuvieron resultados “excelentes-buenos”. A los 5 años, estos porcentajes fueron 90 % y 68,4 % respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,042$) entre los grupos. Por otro lado, el estudio experimental sin aleatorización de Zhou et al. (60), llevado a cabo en 143 mujeres y evaluadas un año después de la intervención, encontraron que el 90 % del grupo RIO y 75 % del grupo EBRT presentaron resultados “excelentes o buenos” sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,032$).

La actualización proporcionó 4 estudios no aleatorizados (42, 43, 47, 48). No se pudo realizar un metanálisis dado que los estudios presentaron distintas escalas de puntuación para la variable (tabla 7).

Tabla 7. Resultados cosméticos

Estudio	N (RIO/EBRT)	Escala	Tiempo seg	Resultados excelente-buena (RIO/EBRT)
Estudios incluidos en el IACS				
Corica et al. (2016) (50) (Subestudio TARGIT)	69/66	<i>Harris Scale Scoring System</i>	5 años	90 %/68,4 %
Zhou et al. (2012) (60)	59/56	<i>Escala estética</i>	1 año	90 %/75 % ($p=0,03$)
Estudios de la actualización				
Leatherman et al. (2021) (47)	18/9	<i>BREAST-Q (BREAST-Q Breast Cancer BCT Module Version 2.0 questionnaire)</i>	≈ 2 años	85,9/70,5 ($p=0,10$)
Williams et al. (2017) (43) (Subestudio TARGIT)	13/16	<i>Fotografías: asimetría y medidas de color</i>	1 año	Enrojecimiento menor en RIO ($p=0,01$) Clasificación general, no diferencias Asimetría, no diferencias
Sorrentino et al. (2018) (42)	65/91	<i>BIBCQ (Body Image after Breast Cancer Questionnaire)</i>	6 meses	Solo la preocupación por el brazo mostraba diferencias significativas a favor de la RIO
Struikmans et al. (2016) (48)	Software BCCT: 26/45 Pacientes: 25/43 Médico: 25/44	<i>Fotografías: características de asimetría vs percepción de paciente y médico</i>	3 años	Software BCCT: 58 %/49 % Pacientes: 88 %/81 % Médico: 96 %/73 %

Abreviatura: seg: seguimiento, RIO: radioterapia intraoperatoria, EBRT: radioterapia externa
Fuente: elaboración propia de los estudios incluidos

El estudio de Leatheraman et al. (47) comparó los resultados informados por pacientes que recibieron RIO con aquellos que se calificaron para RIO pero recibieron EBRT tras una cirugía conservadora de mama. Los autores utilizaron tres escalas del cuestionario BREAST-Q para evaluar el bienestar físico de la mama, la satisfacción con la apariencia cosmética del pecho y los efectos adversos de la radiación postoperatoria. En el caso de los resultados cosméticos no se encontraron diferencias en la satisfacción con la apariencia del pecho entre ambos grupos: RIO ($85,9 \pm 16,4$) vs EBRT ($70,5 \pm 26,8$), $p=0,10$. Por su parte Williams et al. (43) comparaba los resultados estéticos de una cohorte de 29 pacientes del estudio TARGIT, 13 recibieron RIO vs 16 EBRT. A los 12 meses solo mostraban un cambio de color significativo, con mayor enrojecimiento entre las mujeres que recibieron EBRT vs RIO, y esta diferencia se mantuvo después de ajustar por edad, IMC y tamaño del tumor ($p=0,01$). En el estudio de Sorrentino et al. (42), las pacientes fueron evaluadas a los 6 meses mediante el cuestionario BIBCQ para valorar posibles cambios en la autopercepción de la imagen corporal. Se mostraron mejores resultados en las preocupaciones sobre el brazo para las pacientes con RIO, con una puntuación de $(-3,3 \pm 3,2)$ en comparación con $(-1,7 \pm 3,7)$ con EBRT ($p=0,006$). No se encontraron diferencias significativas en otros dominios del cuestionario. Por último, el estudio de Struikmans et al. (48), mostraba menos asimetría para las pacientes tratadas con RIO vs EBRT, tanto en los resultados obtenidos por el software, como en los obtenidos a través de la percepción de pacientes y facultativos.

4.4.2. Preferencias de las pacientes

El informe previo del IACS (7) solo incluía un estudio para esta variable, donde las pacientes fueron informadas para realizar la elección de radio terapia (RIO vs EBRT) en función del riesgo de recurrencia de cada tratamiento. Se les pidió evaluar los riesgos y beneficios de cada opción: 7 mujeres eligieron EBRT, aunque tuviera más riesgos que RIO, 22 optaron por RIO con igual riesgo de recurrencia que EBRT, y 52 prefirieron RIO a pesar de tener mayor riesgo de recurrencia que EBRT. Lo que indica que un alto porcentaje de mujeres aceptó un pequeño incremento del riesgo de recurrencia local al elegir la RIO.

En la actualización se recuperaron dos estudios (45,46) que analizaban las preferencias de las mujeres. El estudio elaborado por Corica et al. (45), en base al ECA TARGIT-A, presentaba como objetivo identificar qué riesgo adicional de recurrencia estarían dispuestas a aceptar las pacientes en función de los beneficios y riesgos percibidos de cada tratamiento. Las preferencias de las pacientes se determinaron mediante cuestionarios de compensación autoevaluados en dos grupos. Por un lado, un grupo de 209 pacientes aleatorizadas para el tratamiento del ensayo TARGIT-A (RIO $n=108$, EBRT $n=101$) y, por otro lado, se encuestó a un grupo de 123 pacientes que todavía no tenían tratamiento asignado, de las cuales 85 también fueron encuestadas después de la radioterapia. Los resultados mostraron que las pacientes que ya tenían asignado tratamiento de forma aleatoria aceptaban un riesgo de entre un 4 %-6 %, en un 60 % en el grupo de mujeres asignadas al grupo de RIO, frente a un 12 % de mujeres que iban a ser tratadas con EBRT. Por otra parte, solo el 2 % de las pacientes que recibirían RIO no aceptaron ningún riesgo, frente al 43 % de las pacientes que se tratarían con EBRT. En el grupo de pacientes sin

asignación de tratamiento, las pacientes aceptaron más riesgo (23 %) en comparación con las mujeres con tratamiento ya asignado (15 %), y menos pacientes sin tratamiento previo rechazaron totalmente el riesgo (15 %) frente a las tratadas (41 %).

El estudio de Spaich et al. (46) exploró el impacto de los factores sociodemográficos en las elecciones de las pacientes respecto a la RIO vs EBRT para el cáncer de mama temprano. El estudio incluyó 101 pacientes consecutivas con diagnóstico reciente de cáncer de mama, candidatas a cirugía conservadora con radioterapia adyuvante. El estudio se llevó a cabo después de informar a las pacientes sobre su diagnóstico, pero antes de discutir los planes y modalidades de tratamiento. Se les informó sobre las directrices de tratamiento y se mostró un video sobre RIO y EBRT, y una sección de preferencia sobre el riesgo hipotético de recurrencia para cada tratamiento. El riesgo hipotético de recurrencia local a 10 años se ilustró mediante gráficos icónicos. El riesgo adicional aceptado (AAR, del inglés: *accepted additional risk*) se definió como el punto en el que las pacientes decidieron que ya no aceptarían un incremento en el riesgo de recurrencia para un tratamiento dado. La presentación inicial estableció un riesgo hipotético de recurrencia a 10 años del 10 % tanto para EBRT como para RIO. Posteriormente, el riesgo de recurrencia para RIO se redujo en un 1 % con cada escenario hasta que la paciente decidió cambiar de modalidad. Luego, el riesgo de recurrencia para RIO se incrementó en un 1 % con cada escenario hasta llegar al 20 %, mientras que el riesgo para EBRT permaneció inalterado en 10 % a 10 años. El escenario que causó un cambio de preferencia se anotó como el AAR de cada paciente respecto a RIO. Los resultados mostraban que el 91 % de las mujeres preferiría la RIO vs EBRT cuando el riesgo de recurrencia fuera igual. El 48,5 % aceptaban la RIO sin riesgo adicional, y el 42,5 % optarían por la RIO incluso con algún riesgo adicional de recurrencia. El riesgo adicional promedio aceptado para la RIO fue del 1,99 %.

El estudio también realizó un cuestionario sobre los factores de estilo de vida, factores socio-demográficos y socio-económicos. De forma general, la prioridad principal para la mayoría de las pacientes (57 %) era la supervivencia general a largo plazo, seguida por la buena tolerancia al tratamiento (26 %) y un periodo de tratamiento corto (11 %). Las pacientes estaban divididas entre preferir una relación estable uno a uno con su médico (50 %) o ser atendidas por un equipo de especialistas (50 %) (46).

4.4.3. Preferencias de los/las profesionales

En el informe anterior realizado por el IACS se recogía un estudio de Corica et al. (61), que mostraba que entre el 55 % y el 60 % de los/las profesionales entrevistados en el estudio estarían dispuestos a aceptar la RIO asumiendo un mayor riesgo de recidiva local (diferencia absoluta del riesgo de la RIO frente a EBRT entre el 1 % y el 3 %).

En la actualización no se han encontrado resultados para esta variable.

4.5. Estudios en marcha

En nuestra búsqueda se han identificado un total de 26 ensayos clínicos en marcha de los cuales 5 cumplieron los criterios de selección y que valoran tanto efectividad y seguridad

como resultados cosméticos (62-66). A la fecha de la presente revisión, 4 de ellos se encuentran en reclutamiento activo de pacientes y 1 presenta el reclutamiento cerrado (63). Este último corresponde con los resultados de extensión del estudio TARGIT-A correspondiente a las pacientes estudiadas entre el año 2000 y 2012. Los países e instituciones donde se localizan las investigaciones en marcha son Francia (*Institut Paoli-Calmette*), Reino Unido (Hospital del condado de Royal Hampshire), Alemania (Hospital Universitario de Heidelberg) y China (Cuarto Hospital de la Universidad Médica de Hebei).

En cuanto al diseño, 2 son estudios de intervención aleatorizados (64, 65), 1 es un estudio de intervención sin aleatorización (62) y 2 estudios están definidos como observacionales (63, 66). La población total de los estudios suma 1700 pacientes estudiadas, con una media de 344 (DE=300) pacientes por estudio. La fecha de finalización prevista es variable entre 2025 y 2030 y uno de ellos está fuera de fecha de terminación, prevista para el año 2023 (63). Las características de cada estudio en marcha pueden consultarse en la tabla 8.

Tabla 8. Características generales de los estudios en marcha

Título	<i>Patient's Choice in the Reduction of Their Treatment in Women Over 65 Year With Breast Cancer (64)</i>	<i>Comparison Between RIO and Postoperative Radiotherapy in Breast Conserving Surgery (62)</i>	<i>Extended Follow up of the TARGIT-A Trial (63)</i>	<i>Intraoperative Electron Radiotherapy for Low-risk Early Breast Cancer (65)</i>	<i>Clinical Study of Breast Conserving Surgery Combined With Intraoperative Radiotherapy for Early Breast Cancer (66)</i>
Número NCT	NCT05058196	NCT04789889	NCT03501121	NCT03838419	NCT06375798
Objetivos	Evaluar la tasa de elección para cada estrategia de tratamiento elegida (EBRT, RIO o sin RT). Ansiedad, incidencia de efectos adversos emergentes por el tratamiento, calidad de vida	Tasa de éxito del procedimiento quirúrgico, satisfacción de las pacientes con la mama postoperatoria, incluida la forma y la sensación, incidencia de reacciones adversas 1-6 meses tras operación, supervivencias libre de enfermedad posoperatoria a largo plazo	Seguimiento a largo plazo a través del contacto directo con el paciente. Recopilación de datos sobre fallecimientos y nuevos cánceres primarios de pacientes	Evaluación de la fatiga. Control tumoral local en la mama ipsilateral, control regional del tumor, control del tumor a distancia, supervivencia media, supervivencia libre de enfermedad, malignidades secundarias, toxicidad crónica. Resultados cosméticos, calidad de vida	Recidivas locales a 5 años
Reclutamiento	Activo	Activo	Cerrado	Activo	Activo
Patrocinador	UNICANCER, fundación nacional para la lucha contra el cáncer	Xiangyun Zong	University College, Londres	Hospital Universitario de Heidelberg	Cuarto Hospital Universitario de Hebei
Criterios de inclusión	Mujeres ≥65 años ECOG ≤2 Estadio clínico I, cáncer de mama recién diagnosticado; tumor invasivo unifocal HR+ HER2-T1N0, no lobular, sin componente intraductal extenso (EIC) (<25 % EIC en biopsia), sin embolia en biopsia	Cáncer de mama invasivo primario confirmado por patología. Diámetro máximo del tumor ≤3,5 cm. Ganglios negativos. Los tumores únicos o múltiples se encuentran en el mismo lado del pezón y en el mismo cuadrante. ECOG ≤ 2	Todas las pacientes que participaron en el ensayo TARGIT-A (NCT00983684)	Cáncer de mama invasivo confirmado histológicamente El tamaño total del tumor < 2,5 cm cN0 receptor de estrógeno positivo, receptor de HER2 negativo en inmunohistoquímica Edad ≥ 50 años ECOG ≤ 2	Edad ≥55 años; CDIS con estadio clínico de Tis-1N0M0; Si se confirma el cáncer de mama invasivo, se debe cumplir con el margen quirúrgico negativo ≥2 mm. Si se confirma el CDIS, el margen quirúrgico debe ser negativo ≥3 mm; ER≥ 30 % y PR≥ 1 %, HER2 negativo

Título	<i>Patient's Choice in the Reduction of Their Treatment in Women Over 65 Year With Breast Cancer (64)</i>	<i>Comparison Between RIO and Postoperative Radiotherapy in Breast Conserving Surgery (62)</i>	<i>Extended Follow up of the TARGIT-A Trial (63)</i>	<i>Intraoperative Electron Radiotherapy for Low-risk Early Breast Cancer (65)</i>	<i>Clinical Study of Breast Conserving Surgery Combined With Intraoperative Radiotherapy for Early Breast Cancer (66)</i>
Criterios de exclusión	Paciente con cáncer de mama recurrente o carcinoma inflamatorio de mama	Antecedentes de cáncer de mama u otros tumores malignos. Cáncer de mama inflamatorio; Antecedentes de radioterapia. Otras enfermedades que afectan a la radioterapia, como la enfermedad del tejido conectivo, la enfermedad cardíaca, la enfermedad pulmonar, etc. Se excluyeron las pacientes que no se iban a someter a la cirugía de ganglios linfáticos axilares (incluyendo GLC y DGLA)	Cualquier paciente que haya retirado su consentimiento para un seguimiento adicional o que haya fallecido	G3, microcalcificaciones extensas, carcinoma lobulillar invasivo Ganglios comprometidos. Quimioterapia neoadyuvante o terapia endocrina neoadyuvante Radioterapia previa de la mama. Carcinoma conocido < hace 5 años (excluyendo el carcinoma in situ de cuello uterino, el carcinoma de células basales, el carcinoma de células escamosas de piel) que requirió tratamiento inmediato e interfirió con la terapia del estudio	Diagnóstico simultáneo de cáncer de mama bilateral o multifocal. Cáncer de mama ipsilateral previo o radioterapia previa en la pared torácica. Existen enfermedades activas del tejido conectivo como la esclerodermia y el lupus eritematoso sistémico en el tórax
Población a estudio	104	80	714	202	620
Diseño	Estudio de intervención no aleatorizado	Estudio de intervención aleatorizado	Estudio de intervención aleatorizado	Estudio de intervención aleatorizado	Observacional
Fecha de inicio	01/10/2021	01/03/2021	16/08/2018	01/10/2019	19/11/2020
Fecha de terminación	01/09/2025	28/02/2025	31/01/2023	01/05/2030	19/11/2026

Fuente: elaboración propia.

5. Consideraciones de implementación

5.1. Aspectos económicos

5.1.1. Estimación del impacto presupuestario

En la literatura revisada no se ha localizado ningún estudio que realice un análisis del impacto presupuestario que podría suponer la implementación de la RIO en el manejo de cáncer de mama.

5.1.2. Eficiencia de la tecnología

La revisión sistemática realizada por Eisavi et al. (49) en Irán identificó estudios de evaluación económica que estimaron las RCEI por AVAC de la RIO frente a la EBRT en pacientes con cáncer de mama operable en etapa temprana. Esta revisión, que no incluyó un metanálisis, abarcó 8 estudios de coste-utilidad realizados en EE.UU., Reino Unido y República Checa entre 2013 y 2019. Los costes analizados incluyeron costes médicos directos, indirectos, de cuidados, de intervención y de estar libre de recurrencia, entre otros.

En cuanto a los resultados, todos los estudios incluidos indicaron que los costes de la RIO eran inferiores a los asociados a la EBRT y las diferencias equivaldrían a un rango de 171 a 8841 € por paciente. En 4 estudios, la RIO se asoció, además, con mayores beneficios en salud (entre 0,0002 y 0,8 AVAC de diferencia) con lo cual sería la opción dominante. En tres estudios se observaron menores beneficios en salud asociados a la RIO (desde -0,88 hasta -0,04 AVAC) equivaliendo los RCEI al rango 1930 a 90.278 € ahorrados por AVAC sin llegar a ser coste-efectiva la RIO. En el último estudio el coste efectividad de la RIO dependió de la duración de la terapia convencional, resultando superado por la ERBT de 3 semanas y más coste-efectiva que la EBRT de 6 semanas. Los modelos resultaron ser más sensibles, entre otros, a la probabilidad de recurrencia y muerte tanto para RIO como EBRT, utilidades y ratios de recurrencia local y distante, la probabilidad de metástasis después del tratamiento, coste del tratamiento RIO y coeficiente beta del tiempo hasta la recurrencia en RIO.

La tabla de evidencia con las principales características y resultados de la revisión sistemática realizada por Eisavi et al. (49) pueden consultarse en el anexo C. El riesgo de sesgo fue evaluado mediante la herramienta de fichas de lectura crítica (FLC) Osteba donde el análisis de la metodología empleada obtuvo una calificación de alta y la herramienta AMSTAR 2 (34) donde el valor de la calidad fue medio. La diferencia puede deberse a la no realización del metanálisis.

5.2. Aspectos organizativos

5.2.1. Descripción de los aspectos organizativos

La RIO requiere un sistema organizativo multidisciplinar. Es necesario la colaboración entre cirujanos/as, oncólogos/as radioterapeutas, oncólogos/as médicos, patólogos/as, radiofísicos/as, anestelistas, personal de enfermería, psicólogos/as y fisioterapeutas, cuyas responsabilidades estén definidas en protocolos de actuación claros (67). En informes previos se han descrito los aspectos organizativos fundamentales a tener en cuenta en un programa de RIO: la cirugía avanzada con criterio multidisciplinar, la disponibilidad de soporte anestésico durante toda la intervención, el control de calidad en radiofísica y el trabajo dosimétrico de los especialistas en radiofísica (8). La puesta en marcha del sistema de RIO requiere en primer lugar la necesidad de realizar un estudio de protección radiológica del quirófano designado para RIO (56).

En España, la práctica de la RIO está limitada a hospitales altamente especializados, como los hospitales de tercer nivel, hospitales con unidad de radioterapia, Centros de Referencia Nacional (CSUR) y centros privados altamente especializados. Estos hospitales y centros cuentan con servicios de oncología radioterápica y cirugía oncológica; así como el equipamiento necesario para procedimientos complejos.

Los servicios de oncología radioterápica se definen como equipos multidisciplinarios que cumple requisitos funcionales, estructurales y organizativos, garantizando condiciones de seguridad, calidad y eficiencia en el uso de radiación ionizante. De acuerdo con la legislación vigente, estas unidades o servicios se clasifican como instalaciones radiactivas de segunda categoría (68).

La autorización de estas unidades debe ser emitida por Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (anteriormente Ministerio de Industria, Turismo y Comercio), o, cuando corresponda, por los organismos autonómicos competentes. En todos los casos, se requiere el informe preceptivo del Consejo de Seguridad Nuclear (CSN). Asimismo, estas instalaciones deben estar inscritas en el Registro de Instalaciones Radiactivas, gestionado por la Dirección General de Política Energética y Minas (68).

En cuanto a la organización de los procesos asistenciales debemos tener en cuenta el dispositivo radioterápico elegido: equipos fijos o móviles. Optar por equipos fijos de emisión de haces de electrones requiere la utilización de salas blindadas y traslado durante la intervención quirúrgica del paciente anestesiado hasta la sala y su regreso tras la radioterapia. Esta opción ya ha sido señalada en informes previos como obsoleta y no coste-efectiva a largo plazo. Más recientemente se han comercializado aceleradores lineales portátiles (INTRABEAM, Novac-7, Mobetron, etc.) que permiten aplicar la técnica RIO en el propio quirófano, pero su uso se ve condicionado por los límites de exposición radiológica y el tiempo necesario de calentamiento (69). Se calcula que pueden beneficiarse de esta técnica un máximo de 4 pacientes por quirófano y semana (70).

La tendencia en la utilización de RIO para el cáncer de mama va en aumento. Así de 2004 a 2009, la RIO representó el 1,0 % de todos los tratamientos, pero de 2010 a 2014, su proporción aumentó al 4,0 %, con un máximo del 8,6 % en 2014 (56). En los últimos diez años, la RIO se ha extendido en nuestro sistema de salud, pasando de 10 centros hospitalarios que la utilizaban en diversos tipos de tumores en el año 2013 (8) a 24 centros hospitalarios en 2023 (4). Los dispositivos utilizados son en su mayoría aceleradores lineales portátiles (Intrabeam® Carl Zeiss, Xoft® Axxent, LIAC® SIT y Mobertron® IntraOp).

La RIO administrada por INTRABEAM (Carl Zeiss AG, Alemania) utiliza rayos X de 50 kV, presenta unos tiempos de tratamiento de entre 20 a 55 minutos, para administrar la dosis de fracción única prescrita de 20 Gy a la superficie interna de la cavidad de la lumpectomía para el cáncer de mama. Por otro lado, la distancia entre el aplicador y la piel de >1,0 cm dará como resultado una dosis en la piel lo suficientemente baja como para considerarse segura (<5 a 6 Gy) (56).

El estudio de Valente et al. (57), evaluaron los tiempos necesarios de quirófano para realizar RIO con Intrabeam™ en cáncer de mama combinada con la cirugía conservadora de mama, analizando si este tiempo puede reducirse con el aumento del número de casos. Para el estudio se consultó una base de datos para los tiempos de quirófano de pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama y RIO entre 2011 y 2015. Se compararon los tiempos de quirófano de cada cirujano y se creó un modelo de predicción considerando el tiempo de RIO, tiempo de quirófano, cirujano y número de casos. Cinco cirujanos realizaron 96 casos de RIO, mostrando una diferencia significativa en los tiempos iniciales de quirófano para cirugía conservadora de mama ($p=0,03$) y cirugía conservadora con RIO ($p<0,05$) debido a la experiencia del cirujano. Los tiempos de cirugía conservadora fueron más rápidos que los de cirugía conservadora más RIO. El tiempo medio de quirófano para todo el procedimiento fue de 135,5 minutos, con un tiempo promedio de RIO de 21 minutos usando aplicadores de 3,5 y 4 cm. La experiencia del cirujano y el tamaño del aplicador influyeron en los tiempos de quirófano, y el modelo de predicción estimó una reducción de 4,5 minutos en el tiempo total de cirugía conservadora de mama más RIO por cada 10 casos adicionales realizados.

En el primer Consenso Español Sobre el Uso de la RIO en el Cáncer de Mama (4) se destaca el alto grado de satisfacción de las pacientes, y el alto grado de satisfacción con la técnica por parte de los equipos quirúrgicos de la mama y oncólogos radioterápicos.

Por otro lado, en la GPC elaborada por la ASTRO y publicada en 2024 (6) sobre la irradiación parcial de la mama para pacientes con cáncer de mama invasivo en etapa temprana o carcinoma ductal in situ, formulan dos recomendaciones respecto a la RIO:

- Para pacientes con cáncer de mama invasivo en etapa temprana que reciben irradiación parcial de la mama, no se recomienda la RIO de electrones, a menos que forme parte de un ensayo clínico o un registro multinstitucional. Fuerza de la recomendación “fuerte” y calidad de la evidencia “moderada”. Recomendación basada en el estudio de Orecchia et al. (41) ensayo ELIOT.

- Para pacientes con cáncer de mama invasivo en etapa temprana que reciben irradiación parcial de la mama, no se recomienda la RIO de fotones (kV) sola (sin EBRT), a menos que forme parte de un ensayo. Fuerza de la recomendación “fuerte” y calidad de la evidencia “baja”. Recomendación basada en los estudios publicados sobre el ensayo TARGIT realizados desde 2010 a 2021 (30, 31, 51, 71).

6. Aspectos éticos, sociales y legales

Este dominio está fuera del alcance del informe, como se recogía previamente en el protocolo establecido del informe.

7. Discusión

7.1. Discusión de la metodología

El presente informe actualiza las revisiones sistemáticas previas realizadas por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t (8), y su actualización posterior realizada por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, IACS (7). Se consideró que la estrategia de búsqueda empleada en estos informes fue exhaustiva y se procedió a actualizarla. Se revisaron referencias bibliográficas de los artículos publicados incluidos en la revisión, incluyendo 4 GPC (2, 6, 72, 73) y un informe de ETS (6). Debido a esto se consideró que el riesgo de pérdida de artículos era mínimo. La selección de los estudios por dos investigadores independientes, que llegaron a un acuerdo sobre inclusión y discusión en caso de valoración contraria, hace poco probable que se hayan excluido artículos válidos. Sin embargo, para la presente revisión se ha presentado como criterio adicional, la necesidad por parte del estudio de presentar grupo comparación, por lo que estudios consistentes en series de casos y estudios observacionales sin grupo de comparación han sido excluidos. También se han eliminado los estudios retrospectivos debido a los sesgos que generan. Tanto para las series de casos como para los estudios retrospectivos consideramos que la evidencia científica aportada carece de la calidad metodológica necesaria para ser incluidos en el presente informe. Con estos criterios consideramos que se aporta mayor robustez y consistencia a nuestra búsqueda.

Con todo, pese a la búsqueda exhaustiva de estudios, no se puede garantizar la ausencia de sesgo. Teniendo en cuenta las características de la tecnología evaluada, la significación estadística y el tamaño muestral pueden haber contribuido a la presencia de sesgo de publicación. Sin embargo, en las comparaciones realizadas no fue posible evaluar el sesgo de publicación porque el número de estudios incluidos fue pequeño ($n < 10$).

La actualización de la búsqueda localizó tanto ensayos clínicos como estudios de intervención no aleatorizados. Cabe destacar la importancia del ensayo TARGIT-A (31) y el estudio ELIOT (29), puesto que de ellos se derivan no solo varios informes sucesivos del proyecto matriz, sino también subestudios individuales de distintos centros (41, 44, 74). Así mismo, cabe destacar como principal limitación la escasez de ECA que empleen como grupos comparativos RIO sola vs EBRT (6), optándose por valorar la RIO como parte de otros esquemas de tratamiento (como sobreimpresión a la EBRT), eliminados en nuestra PICO, o como parte de un estudio comparativo de “políticas” y no de intervenciones. En este sentido, el estudio TARGIT-A especifica desde su protocolo la clara intención de comparar políticas y no intervenciones, lo que plantea metodológicamente la dificultad de cómo comparar sus resultados analizados por intención de tratar (75).

La síntesis de la evidencia se realizó mediante sistema GRADE herramienta de amplio uso internacional para calificación de la calidad de la evidencia (76, 77). Los sesgos de los estudios y la calidad de la evidencia fueron valorados por dos investigadores independientes. La calidad de los estudios no aleatorizados fue categorizada como crítica

o moderada debido principalmente a que el sistema GRADE parte de un nivel “a priori” inferior a los ensayos clínicos, debido a factores de confusión y riesgo de sesgos que pueden acarrear este tipo de diseño. Para incrementar la confianza en los resultados del informe y, en la medida en que los datos primarios son accesibles, ofrecemos la evidencia disponible estratificando por tipo de diseño empleado. Los perfiles GRADE para las variables resultado se muestran de manera completa en el anexo D.

7.2. Discusión de los resultados de seguridad

La evaluación de la seguridad de las pacientes sometidas a tratamiento con RIO vs EBRT fue analizada mediante la información de los efectos adversos notificada por los estudios. Tomamos como referencia las lesiones y manifestaciones dérmicas, las complicaciones parenquimatosas, el dolor, edema, linfedema y productos de la toxicidad local de la intervención.

Se ha encontrado que la EBRT presenta un riesgo más elevado de complicaciones (42); mayores síntomas mamarios (50); mayor enrojecimiento independientemente de la edad, el tamaño y el IMC (43) y un riesgo aumentado también para radiodermitis de grados G2-G3, así como para fibrosis $\geq$ grado 2 y retracción mamaria $\geq$ grado 2 (59). Esto está en consonancia con otras revisiones sistemáticas (78), donde también señalan menor frecuencia de efectos adversos agudos en RIO vs EBRT. Sin embargo, la calidad de los diseños es preocupantemente baja por lo que los resultados sobre toxicidad deben ser tomados con precaución.

En línea con nuestros resultados sobre efectos secundarios sobre la mama, la declaración de consenso basada en la evidencia de ASTRO ha presentado resultados favorables a la RIO en cuanto a efectos secundarios cutáneos (72). Por el contrario, notifican que la fibrosis mamaria leve se produjo con la radiación de haz de electrones (RIO) sin diferencias significativas en comparación con la EBRT. En nuestra revisión sí encontramos resultados estadísticamente significativos a favor de la RIO cuando la fibrosis es igual o superior al grado 2 (42, 59). Los resultados de Orecchia et al. de 2021, informan de que el grupo de RIO se asoció con menos eventos adversos en la piel de forma significativa en línea con lo reportado en otros estudios (42, 50).

De acuerdo a lo recogido en la última revisión de la GPC de ASTRO (6) en cuanto a la valoración de las toxicidades agudas, algunas resultan favorables a la RIO (radiodermitis) pero otras van en contra (necrosis grasa y seromas). Así mismo, señalan que la falta resultados comparativos RIO sola vs EBRT limita la aproximación a la valoración de los efectos adversos.

En la revisión sistemática de Wang et al. 2021, el riesgo de toxicidad cutánea se redujo, pero las incidencias de toxicidad grasa, edema y calcificación cicatricial aumentaron significativamente en las pacientes sometidas a RIO en comparación con los sometidos a EBRT (79). Así mismo, las incidencias de efectos adversos agudos, incluyendo edema, toxicidad grasa y calcificación cicatricial en el grupo de RIO fueron significativamente superiores a las del grupo de EBRT (79).

7.3. Discusión de los resultados de efectividad

Tras la tumorectomía, la RIO como tratamiento exclusivo ha sido propuesta en varios ECA. El primero de ellos fue el ensayo ELIOT (29), realizado con acelerador de electrones. Comparaba la RIO con la irradiación completa de la mama, y mostró a largo plazo una mayor tasa de recaída local en las pacientes tratadas con RIO. Estos resultados se atribuyeron a una selección de pacientes que no coincide con los criterios de bajo riesgo aceptados actualmente en los consensos (2, 4). Por otra parte, el ensayo TARGIT (31), realizado con el dispositivo Intrabeam®, realizó una selección más específica de las candidatas, reportando solo una discreta tasa superior de recaída local pero dentro de los rangos de no inferioridad establecidos en el diseño del estudio. Además, demostró una menor mortalidad en cáncer específica en las pacientes sometidas a RIO. Los estudios hacen notar las diferencias en las características de la tecnología utilizada. Los ensayos TARGIT-A y ELIOT se basaron en Rayos X de 50 kV de energía de bajo kV y haz de electrones de alto voltaje, respectivamente. El aplicador TARGIT alcanza dosis superficiales de fracción única de 20 a 31 Gy con una reducción a 4-8 Gy a 1 cm de profundidad. Por el contrario, la RIO mediante electrones administra una dosis distribuida de forma más homogénea en un área mayor (80). En la presente revisión se especifican las dosis utilizadas en cada estudio incluido, las cuales en el transcurso de las últimas décadas de investigación han buscado ajustarse a lo planteado en las GPC (2). La RIO fue incluida como opción para la irradiación parcial de la mama en la revisión del consenso de ASTRO del año 2016, pero las dudas sobre su seguridad y eficacia como radioterapia sustitutiva a la EBRT están todavía en discusión (72).

De acuerdo con nuestros resultados, en cuanto a la valoración de las recurrencias locales, se deben tomar precauciones en la interpretación de los resultados debido al efecto que producen tanto el diseño del estudio como la calidad de los mismos. Así, en un primer análisis global, la EBRT presenta diferencias estadísticamente significativas con la RIO en cuanto a la presencia de recurrencias ($p=0,03$), si excluimos los estudios no aleatorizados que pudieran presentar mayor riesgo de sesgo (39, 40, 42). Tomando en consideración los resultados de los estudios con mejor calidad, menor riesgo de sesgo y mayor periodo de seguimiento (41, 44), se demuestra que la RIO aumenta de forma significativa el número de recurrencias locales frente a la EBRT (OR: 0,26; IC95 % [0,15–0,44], $p<0,00001$).

Estos resultados van en la línea de las preocupaciones expresadas en trabajos previos. En la revisión realizada por Shumway et al. en 2023 (78), se volvió a recordar la preocupación existente por las altas ratios de recurrencia ipsilateral presentadas en el estudio ELIOT (29), atribuidas entre otras cosas a una técnica subóptima. Así mismo, expresan las preocupaciones por el análisis estadístico llevado a cabo en el estudio TARGIT-A (74), y reiteran las dudas debido al alto riesgo de recurrencia ipsilateral también detectado. En las GPC de ASTRO (6) publicadas en 2024 también se señalan las dificultades para lograr una tasa óptima de recurrencia de cáncer de mama con las diferentes modalidades de RIO y aclaran que en el ensayo TARGIT-A el 15,2 % de las pacientes que recibieron RIO (21,6 % de la cohorte “prepatología” y 3,6 % de la cohorte “pospatología”) también recibieron EBRT. Es decir, más del 20 % requirió la adición de radioterapia externa, lo que dificulta

determinar qué pacientes tienen resultados óptimos de recurrencias con RIO como única radioterapia.

Por su parte el estudio de las recurrencias en función de la fuente de energía utilizada no mostraba diferencias en la aplicación de haz de electrones ($p=0,35$) y si encontraba diferencias estadísticamente significativas a favor de la EBRT al aplicar la RIO mediante Rayos X ($p=0,04$). Hay que recordar que en ambos casos la heterogeneidad era muy alta debido al análisis conjunto de distintos tipos de diseño de estudios.

Esta mayor incidencia de recidiva con la RIO es relevante, ya que puede afectar a la mortalidad por cáncer de mama, requerir tratamiento adicional y tener un impacto psicosocial en la paciente (81). En la revisión sistemática de Ravani et al. (2024) (81), la RIO tuvo un mayor riesgo de recurrencias locales (HR: 1,46; IC95 % [1,23-1,72]; $p<0,01$) que las pacientes tratadas con radioterapia externa y tampoco se observaron diferencias en la supervivencia general en las pacientes que recibieron RIO (HR: 0,98; IC95 % [0,84-1,14]; $p=0,81$) ni en la supervivencia libre de enfermedad (HR: 0,91; IC95 % [0,76-1,09]; $p=0,31$) (81). Además, apoya las directrices actuales sobre la recomendación en contra de RIO en monoterapia fuera de los ensayos clínicos (72). Los datos incluidos en esta revisión proceden de TARGIT-A y ELIOT (41, 44).

Wang et al. (2021), señalan que el grupo de RIO se asoció con un mayor riesgo de recurrencia local (RR: 2,111; IC95 % [1,130-3,943]; $p=0,0191$), especialmente en el subgrupo de seguimiento a largo plazo. El análisis de subgrupos mostró que el grupo de RIO tenía también un mayor riesgo de recurrencia que la EBRT en el subgrupo de ECA multicéntricos (RR: 1,213; IC95 % [1,030-1,428]; $p=0,0204$). Así mismo, y en línea con lo expuesto en nuestro trabajo, el análisis agrupado de Wang et al. (79) mostró que no había diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, la supervivencia sin recidiva, la supervivencia sin metástasis a distancia y la supervivencia específica del cáncer entre los grupos de RIO y EBRT. Esta revisión se fundamenta en los reportes de TARGIT-A y ELIOT y en estudios anteriores a 2016, los cuales incluyen estudios de carácter retrospectivo. Haussmann et al. 2021, encuentran una tasa de control local significativamente inferior para la RIO (OR: 3,67; IC95 % [2,28-5,90]; $p < 0,001$). Atendiendo a las ratios de recurrencias locales a cinco años, controladas por los diferentes periodos de seguimiento, la RIO muestra tasas de recurrencia ipsilateral u homolateral significativamente peores (3,07 % frente a 0,90 %; OR: 3,39; IC95 % [1,64-7,00]; $p=0,001$) (80). En el trabajo de He et al. 2021, la supervivencia libre de recurrencia en la cohorte RIO fue significativamente inferior a la de la cohorte EBRT (OR: 2,36; IC95 % [1,66-3,36]). Sin embargo, las comparaciones de la supervivencia libre de metástasis (OR: 1,00; IC95 % [0,76-1,31]) y la supervivencia general (OR: 0,95; IC95 % [0,79-1,14]) entre la cohorte de la RIO y la cohorte de la EBRT no fueron estadísticamente significativas (82).

En cuanto al análisis de mortalidad global en los cuatro estudios incluidos (39-41, 44) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad general entre RIO y EBRT, independientemente del tipo de estudio ($p=0,27$) o de la fuente de energía utilizada ($p=0,26$). Los datos no se diferencian de los obtenidos en el informe del IACS (7) en 2016, que utilizaba para el análisis los estudios anteriores de TARGIT (51)

y ELIOT (29) obteniendo RR: 0,85; IC95 % [0,62 – 1,16], p=0,30. En ambos casos la falta de heterogeneidad en estos análisis sugiere que los resultados son consistentes, aunque el pequeño número de estudios limita la solidez de las conclusiones. El análisis realizado en función de la energía empleada para la RIO tampoco mostraba diferencias significativas entre radioterapias. De manera similar, los estudios que reportaron datos sobre la mortalidad específica por cáncer de mama no mostraron diferencias significativas entre RIO y EBRT (p=0,34). El informe del IACS (7) incluyendo los mismos estudios que en la mortalidad global tampoco obtenía resultados con diferencias (p=0,41). La consistencia entre los estudios y la ausencia de heterogeneidad apoyan la robustez de los hallazgos, aunque también aquí el número limitado de estudios requiere una interpretación cautelosa. Podríamos pensar que el aumento del tiempo de seguimiento, no produjo modificaciones en los datos entre 2016 y 2024.

Respecto a las metástasis, cuatro estudios (39-42) proporcionaron datos, . tres eran estudios observacionales y uno un ECA. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de metástasis entre EBRT y RIO (OR: 1,35; IC95 % [0,74-2,46], p=0,31). La falta de heterogeneidad ($I^2=16\%$) y la consistencia de los resultados refuerzan la conclusión de que RIO no aumenta el riesgo de metástasis en comparación con EBRT, apoyando los datos obtenidos ya en 2016 en el informe del IACS (7) (RR: 1,11; IC95 % [0,81-1,51], p=0,53).

Los resultados aquí reflejados también van en consonancia con las GPC actualizadas. Para pacientes con cáncer de mama invasivo en etapa temprana, las guías ASTRO no recomiendan la RIO con electrones, a menos que forme parte de un ensayo clínico o un registro multiinstitucional (6). La fuerza de recomendación es “fuerte” y la calidad de la evidencia la valoran como “moderada”, puesto que se apoya en los resultados del estudio ELIOT (41). Tampoco recomiendan la RIO kV sola (sin EBRT), a menos que forme parte de un ensayo clínico o un registro multiinstitucional, ofreciendo para esto una fuerza de recomendación “fuerte” y una calidad de la evidencia “baja” puesto que se sustentan en los resultados actualizados del estudio TARGIT-A (30, 31, 44).

Estas guías indican que se debe informar a las pacientes interesadas en obtener un control del cáncer equivalente al logrado con la postlumpectomía EBRT para la conservación de la mama de que, en 2 ECA el riesgo de recurrencia lateral fue mayor con RIO (72). Así mismo, señalan que la RIO por haz de electrones debe restringirse a mujeres con cáncer invasivo consideradas “adecuadas” para irradiación parcial de mama (≥ 50 años; márgenes negativos de al menos 2 mm; estadio T1 o Tis; DCIS si se cumple todo lo siguiente: si se detecta en pantalla, grado nuclear bajo a intermedio, tamaño $\leq 2,5$ cm y resecado con márgenes negativos ≥ 3 mm), según los resultados de un análisis multivariado con una mediana de seguimiento de 5,8 años (recomendación MQE calificada como “fuerte” y un 100 % de acuerdo). La RIO de rayos X de baja energía para PBI debe usarse dentro del contexto de un registro prospectivo o ensayo clínico, según la declaración de Cobertura con Desarrollo de Evidencia (CED) de ASTRO. Cuando se utiliza, debe restringirse a mujeres con cáncer invasivo consideradas “adecuadas” para la irradiación parcial de la mama según los datos al momento de esta revisión (recomendación calificada como “débil”).

Las recomendaciones del ESTRO RIO Task Force/ACROP para la IOERT en el cáncer de mama (2) fuera de los ensayos clínicos, exigen que las pacientes deben seleccionarse de acuerdo con los criterios establecidos por las directrices GEC-ESTRO y ASTRO/ASTRO actualizadas para radiación parcial de mama. En esta revisión se incluyen 3 estudios comparativos anteriores al año 2014. La declaración de consenso del Grupo de Trabajo sobre Cáncer de Mama de la Sociedad Alemana de Oncología Radioterápica (DEGRO), publicada en 2020 (73), también van en esta línea.

Consideramos como fortaleza de la presente revisión la exclusión de aquellos estudios retrospectivos, también de aquellos que no comparaban RIO vs EBRT partiendo de cohortes separadas y aquellos que contemplan la RIO en esquemas de tratamiento diferentes a la monoterapia sustitutiva de EBRT. Consideramos que estos criterios repercuten en una mayor robustez de los resultados. Las limitaciones de la presente revisión radican en la exclusión de aquellos estudios con regímenes de EBRT ultracortos, y en la escasez de ECA. Estas limitaciones son frecuentes en las revisiones sistemáticas sobre este tema donde se recomienda además, mejorar la selección de pacientes y la técnica de tratamiento utilizada (81).

Estudios en marcha consideran que existen datos limitados sobre la RIO de dosis única administrada directamente sobre tumor después de la resección. Esto también se ve en que las actuales directrices internacionales sugieren el uso de la RIO solo para pacientes con cáncer de mama en etapa temprana de bajo riesgo, pero recomiendan la aplicación de la RIO preferiblemente dentro de un ensayo clínico (83).

7.4. Discusión de los aspectos económicos y organizativos

En cuanto a los aspectos económicos, la revisión sistemática recuperada (49) no da una respuesta definitiva al coste-efectividad de la RIO en el tratamiento del cáncer de mama. Según los estudios incluidos, se asocia a unos costes menores que la EBRT, si bien los resultados en cuanto a las diferencias en la efectividad no apuntan en la misma dirección, resultando en unas pequeñas ganancias en términos de AVAC en algunos de los estudios y su disminución en otros. Las diferencias, en cualquier caso, son pequeñas. Como resultado la mitad de los estudios indica que la RIO es la opción dominante sobre la EBRT y la otra mitad señala la EBRT como la opción dominante. Por tanto, los autores no concluyen en firme acerca de ninguna de las dos posibilidades.

Como se desprende del análisis, la implementación de la RIO en el manejo del cáncer de mama podría llevar a algunos ahorros para el SNS. Se localizó un estudio, que contempló el uso de recursos y costes asociados a la RIO en el tratamiento del cáncer de mama en el Área Metropolitana de la Ciudad de México (84) y sus resultados indicaron que podría suponer un ahorro de 30 visitas al hospital por paciente y una disminución de costes del 12 % comparado con la EBRT. Sin embargo, no queda claro si estos ahorros se asociarían con ganancias o pérdidas en términos de beneficios en salud, y, en tal caso, si dicha pérdida sería asumible en términos de coste-efectividad (si la RCEI de euros ahorrados superaría el umbral de disposición a pagar por año de vida ganado).

Además, hay que tener en cuenta que los estudios de evaluación económica son contexto-dependientes. Sus resultados deben considerarse una aproximación al escenario real, dado que pueden no ser generalizables a entornos en los que las prácticas y los costes son muy diferentes.

Como se desprende de algunos estudios (84), la RIO podría considerarse como una opción alternativa a la EBRT cuando esta última sea de difícil acceso para pacientes, por razones de los elevados costes y/o tiempo del desplazamiento hacia los centros que disponen de la tecnología y por las pérdidas de productividad que supondría para los pacientes y sus familiares.

8. Conclusiones

El tratamiento de elección en el cáncer de mama temprano es la cirugía (lumpectomía) seguido de la administración de radioterapia externa, cuando las condiciones lo permiten. La radioterapia intraoperatoria se presenta como una alternativa sustitutiva de la radioterapia externa en mujeres con tumores de mama en estadios iniciales y de bajo riesgo de recurrencias.

A día de hoy, la calidad del cuerpo de la evidencia aplicando el sistema GRADE, en los estudios incluidos en esta revisión, es “baja” o “muy baja” para la mayoría de las variables de efectividad y seguridad. Solamente, la mortalidad específica por cáncer de mama (efectividad) y las complicaciones parenquimatosas de necrosis grasa (y/o hematoma/seroma (seguridad) presentan una calidad “moderada”.

Efectividad de la radioterapia intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria, usada como sustituta de la radioterapia externa en el cáncer de mama invasivo tras lumpectomía, es menos efectiva que la radioterapia externa en cuanto al riesgo de recurrencia. Comparado con la radioterapia externa, la radioterapia intraoperatoria se asoció con una tasa significativamente más alta de recurrencia a los 5 y 10 años en estudios aleatorizados de calidad media.

La radioterapia intraoperatoria no mostró diferencias significativas en mortalidad general y mortalidad específica para cáncer de mama y metástasis en estudios con seguimiento de más de 10 años.

Seguridad de la radioterapia intraoperatoria

- La radioterapia intraoperatoria presenta significativamente menos efectos adversos que la radioterapia externa de toda la mama, tanto de toxicidad en la piel, lesiones y manifestaciones dérmicas como radiodermatitis de grado 2-3.
- Respecto a las complicaciones parenquimatosas, la radioterapia intraoperatoria presenta significativamente menos efectos adversos a nivel de necrosis grasa y/o hematomas o seromas. Sin embargo, los efectos a nivel de retracción mamaria, fibrosis, infecciones, cicatrización retardada o calcificaciones no presentan diferencias estadísticamente significativas frente a la radioterapia externa de toda la mama.

Calidad de vida

- El análisis de la calidad de vida entre mujeres tratadas con radioterapia intraoperatoria y radioterapia externa muestra que, aunque las puntuaciones

iniciales son similares en la mayoría de los dominios, la radioterapia intraoperatoria presenta varias ventajas a largo plazo.

- La radioterapia intraoperatoria parece ofrecer beneficios adicionales en ciertos aspectos de la calidad de vida y una recuperación más rápida en comparación con radioterapia externa de toda la mama.

Resultados estéticos

- En general, estudios no aleatorizados con elevado riesgo de sesgo revelaron que tanto la radioterapia intraoperatoria como la radioterapia externa ofrecen resultados cosméticos similares a largo plazo.
- Existen algunos aspectos específicos que favorecen a la radioterapia intraoperatoria, como menor enrojecimiento y mejor percepción de la imagen corporal en el corto plazo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la satisfacción con la apariencia cosmética del pecho a largo plazo, aunque la radioterapia intraoperatoria mostró menos asimetría según la percepción de pacientes y facultativos.

Preferencias de las pacientes

- El informe de partida y los estudios posteriores muestran que un alto porcentaje de mujeres con cáncer de mama optan por la radioterapia intraoperatoria a pesar de un mayor riesgo de recurrencia local en comparación con la radioterapia externa. En general, las pacientes valoran los beneficios percibidos de la radioterapia intraoperatoria, como la recuperación más rápida y menor desplazamiento, lo que las lleva a aceptar cierto riesgo adicional. Factores como la supervivencia a largo plazo, la tolerancia al tratamiento y la duración del mismo también influyen en sus decisiones. Además, las pacientes muestran diversas preferencias en la relación con sus médicos, divididas entre una atención individual y la atención por un equipo de especialistas.

Evaluación económica

- La evidencia acerca de los aspectos económicos de la implementación de la radioterapia intraoperatoria en el tratamiento de cáncer de mama temprano sugiere que podría estar asociada a menores costes de tratamiento que la radioterapia externa, no obstante, no permite concluir acerca de su posible coste-efectividad ni de su impacto económico. Se requieren más estudios de evaluación económica para poder responder la pregunta de investigación.

Aspectos organizativos

- La implementación de la radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana requiere una organización multidisciplinaria y protocolos claros. La tendencia creciente hacia el uso de aceleradores lineales portátiles mejora la eficiencia y coste-efectividad del tratamiento. El uso de la radioterapia intraoperatoria ha aumentado, con más centros hospitalarios adoptando la técnica.

Futuras líneas de investigación

- Las guías clínicas como las de la ASTRO recomiendan cautela en el uso de la radioterapia intraoperatoria sola y sugieren su realización dentro del contexto de un registro prospectivo o de un ensayo clínico debido a la evidencia limitada sobre su efectividad y seguridad en comparación con la radioterapia externa.
- Es necesario mejorar la calidad de la evidencia científica mediante la mejora de los diseños, así como aumentar el número de ensayos clínicos aleatorizados y de gran tamaño muestral, que permitan analizar el impacto de la radioterapia intraoperatoria a largo plazo.
- Además, los estudios deben tener un diseño que no permita que las participantes pasen del grupo control al grupo intervención tras la intervención, ya que esto imposibilita la comparación de ambos tratamientos.

Contribución

Autoría

Fabián Freijedo Fariñas. Servicio de Medicina Preventiva del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Selección de los estudios, extracción de datos, análisis, redacción, revisión y aceptación del documento.

María del Carmen Maceira Rozas. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Diseño del protocolo, selección de estudios, extracción de datos, análisis, redacción, revisión y aceptación del documento.

Ewa Pawlowska Pawlowska. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Revisión de estudios económicos, redacción y aceptación de la parte económica del informe.

Beatriz Casal Acción. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Revisión del protocolo, diseño y ejecución de la estrategia de búsqueda, redacción parcial, revisión y aceptación del documento.

Paula Cantero Muñoz. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Revisión, redacción parcial y aceptación del documento.

Documentalista revisora

Teresa Mejuto Martí. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Revisión de la estrategia de búsqueda.

Revisión externa

María Aranzazu Eraso Urien. Jefa del Servicio Oncología Radioterápica. Instituto Catalán de Oncología. Barcelona.

Manuela Lanzuela Valero. Médico especialista en Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Antonia Gimón Revuelta. Presidenta de la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA). Como representante de pacientes.

Declaración de intereses

Los autores y revisores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Secretaría

Noemí Raña Villar. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud.

Cristina Rey Varela. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud.

Agradecimientos

A la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)

A la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA)

Referencias bibliográficas

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. Madrid: SEOM; 2024. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf.
2. Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattini A, Petoukhova A, et al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radiother Oncol*. 2020;149:150-7. PubMed PMID: 32413529.
3. Tom MC, Joshi N, Vicini F, Chang AJ, Hong TS, Showalter TN, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement on intraoperative radiation therapy. *Brachytherapy*. 2019;18(3):242-57. PubMed PMID: 31084904.
4. Eraso A, Sanz J, Ibáñez R, Alonso LM, Calín A, Casamayor MC, et al. Primer consenso español sobre el uso de la radioterapia intraoperatoria en el cáncer de mama. Conclusiones del panel de expertos. *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Senology and Breast Disease*. 2023;36(3).
5. Shah C, Vicini F, Shaitelman SF, Hepel J, Keisch M, Arthur D, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy*. 2018;17(1):154-70. PubMed PMID: 29074088.
6. Shaitelman SF, Anderson BM, Arthur DW, Bazan JG, Bellon JR, Bradfield L, et al. Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2024;14(2):112-32. PubMed PMID: 37977261.
7. Martín Sánchez J, Vázquez Fernández del Pozo S. Eficacia, efectividad y seguridad de la radioterapia intraoperatoria en carcinoma de mama. 2019. [consultado 28 jul 2022]. Disponible en: https://www.iacs.es/wp-content/uploads/2021/06/06_IACS_2016_RIO_Cancer-de-mama_DEF_NIPO.pdf.
8. Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama. 2013. [consultado 28 jun 2022]. Disponible en: <https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avaliat201214RioCaMama.pdf>.
9. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon: IARC; 2020. Disponible en: <http://publications.iarc.fr/586>.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. PubMed PMID: 30207593.

11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. PubMed PMID: 33538338.
12. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2023 [consultado 12 mar 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
13. European Commission. ECIS - European Cancer Information System [Internet]. Bruselas: European Commission; 2022 [consultado 08 mar 2024]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.
14. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. Geneva: WHO; [consultado 07 mar 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/en>.
15. US National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; [consultado 08 mar 2024]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
16. Ayala de la Peña F, Antolín Novoa S, Gavilá Gregori J, González Cortijo L, Henao Carrasco F, Martínez Martínez MT, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol.* 2023;25(9):2647-64. PubMed PMID: 37326826.
17. Meattini I, Becherini C, Caini S, Coles CE, Cortes J, Curigliano G, et al. International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations. *Lancet Oncol.* 2024;25(2):e73-e83. PubMed PMID: 38301705.
18. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA Surgery.* 2021;156(7):628-37.
19. Kaidar-Person O, Oldenborg S, Poortmans P. Re-irradiation and Hyperthermia in Breast Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018;30(2):73-84. PubMed PMID: 29224899.
20. Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;217(2):278-90. PubMed PMID: 33594908.
21. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-97. PubMed PMID: 29209143.

22. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version. 2002 26 jun 2023 [citado 07 mar 2024]. En: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute, [consultado 07 mar 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65973/>.
23. Esposito E, Anninga B, Harris S, Capasso I, D'Aiuto M, Rinaldo M, et al. Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2015;102(6):599-610.
24. US National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (PDQ®) [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; [consultado 07 mar 2024]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional>.
25. Hepel JT, Wazer DE. Update on Partial Breast Irradiation. *Clinical Breast Cancer*. 2021;21(2):96-102.
26. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1086-94. PubMed PMID: 24055415.
27. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010;94(3):264-73. PubMed PMID: 20181402.
28. Kirby AM. Updated ASTRO guidelines on accelerated partial breast irradiation (APBI): to whom can we offer APBI outside a clinical trial? *Br J Radiol*. 2018;91(1085):20170565. PubMed PMID: 29513031.
29. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1269-77.
30. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ*. 2020;370:m2836. PubMed PMID: 32816842.
31. 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. PubMed PMID: 20570343.

32. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2016. Informe N°. avalia-t 2015/10. [consultado 28 jun 2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/9007>.
33. Kong Y, Wei X, Duan L, Wang W, Zhong Z, Ming Z, et al. Rating the quality of evidence: the GRADE system in systematic reviews/meta-analyses of AKI. *Renal Failure*. 2015;37(7):1089-93.
34. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. PubMed PMID: 28935701.
35. Cochrane Scientific Committee. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [Internet]. London: Cochrane; 2020 [consultado 10 mar 2023]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>.
36. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. PubMed PMID: 27733354.
37. CASPe CASPE-. 10 preguntas CASPe para ayudarte a entender un estudio cualitativo Alicante2022 [consultado 28 jun 2022]. Disponible en: https://redcaspe.org/plantilla_cualitativa.pdf
38. FLC 3.0. Fichas de Lectura Crítica [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osteba; [consultado 26 jul 2021]. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/>.
39. Hashemi S, Javadi S, Akbari ME, Mirzaei H, Mahdavi SR. Comparison of IORT (Radical and Boost Dose) and EBRT in Terms of Disease-Free Survival and Overall Survival according to Demographic, Pathologic, and Biological Factors in Patients with Breast Cancer. *Int J Surg Oncol*. 2021;2021:2476527.
40. Oliver Guillén JR, Hernando Almudi E, Molina Osorio G, Ibañez Carreras R, Font Gómez JA, Vicente Gómez I, et al. Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama precoz: análisis observacional frente a radioterapia externa. *Cirugía Española*. 2021;99(2):132-9.
41. Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, Galimberti VE, Lazzari R, Veronesi P, et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):597-608.

42. Sorrentino L, Fissi S, Meaglia I, Bossi D, Caserini O, Mazzucchelli S, et al. One-step intraoperative radiotherapy optimizes conservative treatment of breast cancer with advantages in quality of life and work resumption. *Breast*. 2018;39:123-30.
43. Williams NRK, A., Jankiewicz M, Romanek J, Polkowski WM, N. V. Keshtgar, M. R. Aesthetic outcome after breast conserving surgery and either intraoperative radiotherapy or whole breast external beam radiotherapy for early breast cancer: objective assessment of patients in a randomized controlled trial in Lublin, Poland *Eur J Gynaecol Onco*. 2017;XXXVIII.
44. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, et al. New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;125(3):380-9.
45. Corica T, Saunders CM, Bulsara MK, Taylor M, Joseph DJ, Nowak AK. Patient preferences for adjuvant radiotherapy in early breast cancer are strongly influenced by treatment received through random assignment. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(2):e12985. PubMed PMID: 30637839.
46. Spaich S, Krickeberg S, Hetjens S, Wenz F, Gerhardt A, Sutterlin M. Patient preferences regarding intraoperative versus external beam radiotherapy for early breast cancer and the impact of socio-demographic factors. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(4):1121-30. PubMed PMID: 30607587.
47. Leatherman J, Nicholas C, Cusick T, Cooke E, Ablah E, Okut H, et al. Intra-operative Radiation Therapy versus Whole Breast External Beam Radiotherapy: A Comparison of Patient-Reported Outcomes. *Kans J Med*. 2021;14:170-5. PubMed PMID: 34262637.
48. Struikmans H, Snijders M, Mast ME, Fisscher U, Franssen JH, Immink MJ, et al. Single dose IOERT versus whole breast irradiation : Cosmetic results in breast-conserving therapy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2016;192(10):705-13. PubMed PMID: 27538776.
49. Eisavi M, Rezapour A, Alipour V, Mirzaei HR, Arabloo J. Cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy versus external beam radiation therapy for the adjuvant treatment of early breast cancer: A systematic review. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:167. PubMed PMID: 33816366.
50. Corica T, Nowak AK, Saunders CM, Bulsara M, Taylor M, Vaidya JS, et al. Cosmesis and Breast-Related Quality of Life Outcomes After Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer: A Substudy of the TARGIT-A Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(1):55-64. PubMed PMID: 27511847.
51. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):603-13. PubMed PMID: 24224997.

52. Cracco S, Semprini G, Cattin F, Gregoraci G, Zeppieri M, Isola M, et al. Impact of intraoperative radiotherapy on cosmetic outcome and complications after oncoplastic breast surgery. *Breast J*. 2015;21(3):285-90. PubMed PMID: 25900307.
53. Elsberger B, Romsauerova A, Vinnicombe S, Whelehan P, Brown DC, Dewar JA, et al. Comparison of mammographic findings after intraoperative radiotherapy or external beam whole breast radiotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014;40(2):163-7. PubMed PMID: 24332581.
54. Coombs NJ, Coombs JM, Vaidya UJ, Singer J, Bulsara M, Tobias JS, et al. Environmental and social benefits of the targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: data from UK TARGIT-A trial centres and two UK NHS hospitals offering TARGIT IORT. *BMJ Open*. 2016;6(5):e010703. PubMed PMID: 27160842.
55. Larson KE, Valente SA, Shah C, Tendulkar RD, Cherian S, Yanda C, et al. Are Patients Traveling for Intraoperative Radiation Therapy? *Int J Breast Cancer*. 2017;2017:6395712. PubMed PMID: 29130001.
56. Sethi A, Gros S, Brodin P, Ghavidel B, Chai X, Popovic M, et al. Intraoperative radiation therapy with 50 kV x-rays: A multi-institutional review. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2024;1-19.
57. Valente SA, Fanning A, Stewart RA, Grundfest S, Tendulkar RD, Cherian S, et al. Intraoperative Radiation for Breast Cancer with Intrabeam: Factors Associated with Decreased Operative Times in Patients Having IORT for Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2017;7:237. PubMed PMID: 29124038.
58. Augustovski F, García Martí S, Espinoza MA, Palacios A, Husereau D, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: adaptación al español de la lista de comprobación CHEERS 2022. *Value Health Reg Issues*. 2021;27:110-4. PubMed PMID: 35031081.
59. Key S, Miglierini P, Dupré PF, Guilbert S, Lucia AS, Abgral R, et al. Cosmetic Outcome and Chronic Breast Toxicity After Intraoperative Radiation Therapy (IORT) as a Single Modality or as a Boost Using the Intrabeam(®) Device: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(9):2547-55. PubMed PMID: 28608120.
60. 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. PubMed PMID: 22799294.
61. Corica T, Joseph D, Saunders C, Bulsara M, Nowak AK. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk? *Radiation Oncology (London, England)*. 2014;9:33. PubMed PMID: 24461031.
62. Comparison Between IORT and Postoperative Radiotherapy in Breast Conserving Surgery [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2023. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04789889>.

63. Extended Follow up of the TARGIT-A Trial (TARGIT-X) [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2018. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03501121>.
64. Patient's Choice in the Reduction of Their Treatment in Women Over 65 Year With Breast Cancer [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2023. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05058196>.
65. Intraoperative Electron Radiotherapy for Low-risk Early Breast Cancer (COSMOPOLITAN) [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03838419>.
66. Clinical Study of Breast Conserving Surgery Combined With Intraoperative Radiotherapy for Early Breast Cancer [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06375798>.
67. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy first part: rationale and techniques. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006;59(2):106-15. PubMed PMID: 16844383.
68. Ministerio de Sanidad SSeI. Unidades asistenciales del área del cáncer Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad Madrid: Gobierno de España; [consultado 24 ene 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/excelenciaClinica/docs/Cancer_EyR.pdf.
69. 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. *Medical Physics*. 2006;33(5):1476-89. PubMed PMID: 16752582.
70. Mills MD, Fajardo LC, Wilson DL, Daves JL, Spanos WJ. Commissioning of a mobile electron accelerator for intraoperative radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2001;2(3):121-30. PubMed PMID: 11602008.
71. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Tobias JS, authors T-At. Single-dose intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer: an innovative patient-centred treatment. *British Journal of Cancer*. 2021;124(9):1469-74. PubMed PMID: 33531693.
72. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Practical Radiation Oncology*. 2017;7(2):73-9. PubMed PMID: 27866865.
73. Strnad V, Krug D, Sedlmayer F, Piroth MD, Budach W, Baumann R, et al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2020;196(9):749-63. PubMed PMID: 32350554.

74. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Saunders C, et al. An international randomised controlled trial to compare TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT) with conventional postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial). *Health Technol Assess.* 2016;20(73):1-188. PubMed PMID: 27689969.
75. TARGIT: A Randomised Controlled Trial to Compare Targeted Intra-operative Radiotherapy With Conventional Post-operative Radiotherapy After Conservative Breast Surgery for Women With Early Stage Breast Cancer [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2014. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00983684?term=NCT00983684&rank=1>.
76. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6. PubMed PMID: 18436948.
77. The GRADE Working Group. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) [Internet]. 2021 [consultado 27 feb 2021]. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
78. Shumway DA, Corbin KS, Farah MH, Viola KE, Nayfeh T, Saadi S, et al. Partial breast irradiation compared with whole breast irradiation: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2023;115(9):1011-9.
79. Wang L, Sun M, Yang S, Chen Y, Li T. Intraoperative Radiotherapy Is Not a Better Alternative to Whole Breast Radiotherapy as a Therapeutic Option for Early-Stage Breast Cancer. *Frontiers in Oncology.* 2021;11:737982. PubMed PMID: 34976796.
80. Haussmann J, Budach W, Strnad V, Corradini S, Krug D, Schmidt L, et al. Comparing Local and Systemic Control between Partial- and Whole-Breast Radiotherapy in Low-Risk Breast Cancer-A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cancers.* 2021;13(12). PubMed PMID: 34199281.
81. Ravani LV, Calomeni P, Wang M, Deng D, Speers C, Zaorsky NG, et al. Comparison of partial-breast irradiation and intraoperative radiation to whole-breast irradiation in early-stage breast cancer patients: a Kaplan-Meier-derived patient data meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;203(1):1-12. PubMed PMID: 37736843.
82. He L, Zhou J, Qi Y, He D, Yuan C, Chang H, et al. Comparison of the Oncological Efficacy Between Intraoperative Radiotherapy With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:759903. PubMed PMID: 34976808.
83. Forster T, Jakel C, Akbaba S, Krug D, Krempien R, Uhl M, et al. Fatigue following radiotherapy of low-risk early breast cancer - A randomized controlled trial of intraoperative electron radiotherapy versus standard hypofractionated whole-breast radiotherapy: The COSMOPOLITAN trial (NCT03838419). *Radiation Oncology (London, England).* 2020;15(1):134.

84. Bargallo-Rocha JE, Soto-Perez-de-Celis E, Pico-Guzman FJ, Quintero-Rodriguez CE, Almog D, Santiago-Concha G, et al. The impact of the use of intraoperative radiotherapy on costs, travel time and distance for women with breast cancer in the Mexico City Metropolitan Area. *J Surg Oncol*. 2017;116(6):683-9. PubMed PMID: 28608393.
85. Alvarado MD, Mohan AJ, Esserman LJ, Park CC, Harrison BL, Howe RJ, et al. Cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2873-80. PubMed PMID: 23812769.
86. Deshmukh AA, Shirvani SM, Lal L, Swint JM, Cantor SB, Smith BD, et al. Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(11). PubMed PMID: 29059428.
87. Kamensky V, Donin G, Burianova V, Gajdos O, Rogalewicz V, Kubatova I, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Intrabeam System Introduction to the Czech Healthcare System Environment. En: Lhotska L SL, Lackovic I, Ibbott GS., editor. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*; 2018. p. 107-12.
88. Patel R, Ivanov O, Voigt J. Lifetime cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy versus external beam radiation therapy for early stage breast cancer. *Cost Eff Resour Alloc*. 2017;15:22. PubMed PMID: 29151818.
89. Picot J, Copley V, Colquitt JL, Kalita N, Hartwell D, Bryant J. The INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;19(69):1-190. PubMed PMID: 26323045.
90. Shah C, Badiyan S, Khwaja S, Shah H, Chitalia A, Nanavati A, et al. Evaluating radiotherapy options in breast cancer: does intraoperative radiotherapy represent the most cost-efficient option? *Clinical Breast Cancer*. 2014;14(2):141-6. PubMed PMID: 24291378.
91. Vaidya A, Vaidya P, Both B, Brew-Graves C, Bulsara M, Vaidya JS. Health economics of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: a cost-effectiveness analysis in the United Kingdom. *BMJ Open*. 2017;7(8):e014944. PubMed PMID: 28819067.
92. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado entre febrero y mayo de 2024 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

Medline y EMBASE (Ovid). 12 de febrero de 2024

ID	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	exp breast tumor/	1016288
2	1 use oemzsd	666003
3	exp breast neoplasms/	1016288
4	3 use medall	350285
5	2 or 4	1016288
6	exp breast/	183282
7	breast.ti,sh,ab.	1296458
8	6 or 7	1315045
9	(cancer or tumor* or tumour* or carcinom* or neoplas*).ab,sh,ti.	9869286
10	8 and 9	1082034
11	5 or 10	1287721
12	intraoperative.ab,sh,ti.	381033
13	exp radiation/	1286960
14	radiation.ab,sh,ti.	1005269
15	13 or 14	1981254
16	therap*.ab,sh,ti.	9523964
17	12 and 15 and 16	7042
18	(intraoperative and radiotherap*).ab,sh,ti.	9951
19	(iort or ioert or ioebrt).ab,sh,ti.	4347
20	17 or 18 or 19	14765
21	11 and 20	3072
22	remove duplicates from 21	2162
23	limit 22 to (english or french or portuguese or spanish)	2055
24	limit 23 to yr="2016 -Current"	1058
	medline	47
	embase	1011

Web of Science. (SCI-EXPANDED). Clarivate Analytics (suscripción Fecyt). 12 de febrero de 2024.

ID	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	TS=(breast) OR TI=(breast) Editions: WOS.SCI	788990
2	TI=(cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR neoplas*) OR TS=(cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR neoplas*) Editions: WOS.SCI	4508905
3	#2 AND #1 Editions: WOS.SCI	676938
4	TS=("intraoperative radiation therapy") OR TI=("intraoperative radiation therapy") Editions: WOS.SCI	1206
5	TS=(IORT OR IOERT OR IOEBRT) OR TI=(IORT OR IOERT OR IOEBRT) Editions: WOS.SCI	2015
6	TS=(intraoperative AND radiotherap*) OR TI=(intraoperative AND radiotherap*) Editions: WOS.SCI	4650
7	#6 OR #5 OR #4 Editions: WOS.SCI	5743
8	#7 AND #3 Editions: WOS.SCI	1638
9	#7 AND #3 and 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 (Publication Years) Editions: WOS.SCI	829

ClinicalTrials.gov U.S. National Library of Medicine. 22 de mayo de 2024.

ID	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	Breast Cancer Intraoperative radiotherapy Study start on or after 01/01/2016	22
	Breast Neoplasms Intraoperative radiotherapy Study start on or after 01/01/2016	22
	Breast Cancer IORT Study start on or after 01/01/2016	16
	Breast Neoplasms IORT Study start on or after 01/01/2016	16
	Total	76
	Eliminados duplicados	23
synonyms search	breast; Mammary; breast cancer; Breast Neoplasms; Breast carcinoma; Mammary Carcinoma; Breast Neoplasm; Breast tumor; cancer; Neoplasms; Tumor; Neoplasm; Oncology; Tumors; Cancers	

International Clinical Trials Registry Portal. 22 de mayo de 2024.

Términos de búsqueda	Nº de ítems
Breast Cancer AND Intraoperative radiotherapy	1
Breast Neoplas* AND Intraoperative radiotherapy	5
Breast Cancer AND IORT	5
Breast Neoplas* AND IORT	4
Total eliminados duplicados	9

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas Endnote 20.6, con el fin de eliminar los duplicados.

Anexo B. Tablas de evidencia

Ensayos clínicos aleatorizados

Autor/año Orecchia et al. (2021) (41)	Características del estudio	Características de población y la técnica			Resultados seguridad/efectividad			
Tipo de estudio ECA fase 3 País Italia Objetivo El objetivo primario fue conocer la incidencia de la recurrencia de tumor de mama ipsilateral a los 5 años en pacientes tratadas con radioterapia intraoperatoria (ioert) vs la radicación de toda la mama (WBI).	Diseño Ensayo clínico de equivalencia fase 3, abierto, aleatorizado (1:1), unicéntrico con dos brazos grupo ELIOT (IOERT) vs grupo WBI. Criterio de inclusión - Mujeres de entre 48 y 75 años - Carcinoma de mama unicéntrico - Diámetro ecográfico no superior a 25 mm - Ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos. Criterio de exclusión - Pacientes tratadas previamente por cáncer de mama - Antecedentes de neoplasia maligna (aparte del carcinoma basocelular, el carcinoma cervical in situ y el cáncer de mama contralateral sin signos de recaída después de al menos 15 años de seguimiento) - Pacientes con afecciones que impedian el seguimiento regular y la radioterapia. Tamaño muestral 1305. Intervención Grupo ELIOT. - Radioterapia intraoperatoria con electrones (n=651). Comparador - WBI (n=654).	Población			Efectividad			
			Grupo WBI (n=654)	Grupo ELIOT (IOERT) (n=651)		Grupo WBI	Grupo ELIOT (IOERT)	p
		Edad (años)			Recurrencia ipsilateral de tumor de mama <0,0001			
		<60	310 (47%)	330 (51)	Eventos (n)	16/651	70/651	
		60–69	269 (41%)	259 (40%)	Tasa de eventos a 5 años	0,5% (0,1 a 1,3)	4,2% (2,8 a 5,9)	
		≥70	75 (12%)	62 (10%)	Tasa de eventos a 10 años	1,1% (0,5 a 2,2)	8,1% (6,1 a 10,3)	
		Histología			Tasa de eventos a 15 años	2,4% (1,4 a 4,0)	12,6% (9,8 a 15,9)	
		Ductal	514/647 (79%)	524/647 (81%)	HR (ELIOT vs WBI)	4,62 (2,68 a 7,95)		
		Lobulillar	57/647 (9%)	53/647 (8%)	Recaída locorregional <0,0001			
		Ductal y lobulillar	21/647 (3%)	17/647 (3%)	Eventos (n)	18/651	81/651	
		Otro	55/647 (9%)	53/647 (8%)	Tasa de eventos a 5 años	0,8% (0,3 a 1,7)	5,1% (3,6 a 7,0)	
		Tamaño patológico del tumor			Tasa de eventos a 10 años	1,4% (0,7 a 2,6)	9,8% (7,6 a 12,2)	
		≤1,0 cm	194/647 (30%)	199/645 (31%)	Tasa de eventos a 15 años	2,7% (1,6 a 4,3)	14,9% (13,3 a 17,7)	
		>1,0–1,5 cm	235/647 (36%)	243/645 (38%)	HR (ELIOT vs WBI)	4,73(2,84 a 7,88)		
		>1,5–2,0 cm	115/647 (18%)	120/645 (19%)	Supervivencia (total muertes) 0,85			
		>2,0 cm	103/647 (16%)	83/645 (13%)	Eventos (n)	95/651	98/651	
		Número de nodos positivos			Tasa de eventos a 5 años	3,2% (2,1 a 4,9)	3,2% (2,1 a 4,9)	
		Ninguno	471/647 (73%)	478/647 (74%)	Tasa de eventos a 10 años	7,3% (5,6 a 9,6)	9,3% (7,3 a 11,8)	
		1–3	138/647 (21%)	138/647 (21%)	Tasa de eventos a 15 años	17,6% (14,4 a 21,5)	16,6% (13,6 a 20,3)	
		≥4	38/647 (6%)	31/647 (5%)	HR (ELIOT vs WBI)	1,03(0,77 a 1,36)		
		Márgenes de resección			Muerte por cáncer de mama 0,65			
		Negativo o cercano	638/647 (99%)	644/647 (100%)	Eventos (n)	42/651	46/651	
		Positivo	9/647 (1%)	3/647 (0%)	Tasa de eventos a 5 años	2,0% (1,2 a 3,4)	1,9% (1,1 a 3,2)	
		Grado tumoral			Tasa de eventos a 10 años	4,3% (2,9a 6,2)	5,5% (4,0 a 7,6)	
		G1	160/633 (25%)	196/630 (31%)	Tasa de eventos a 15 años	8,2% (6,0 a 11,2)	7,5% (5,6 a 10,0)	
		G2	328/633 (52%)	305/630 (48%)	HR (ELIOT vs WBI)	1,10 (0,73 a 1,68)		
		G3	145/633 (23%)	129/630 (20%)				

Autor/año Orecchia et al. (2021) (41)	Características del estudio	Características de población y la técnica	Resultados seguridad/efectividad																																																																																										
	Seguimiento • Visitas clínicas cada 3 meses tras cirugía, luego cada 6 meses durante los primeros 5 años y cada 8 meses a partir de entonces • Mediana seguimiento del estudio: 12,4 años (9,7-14,7). Financiación • Asociación italiana para la investigación del cáncer • Fundación jacqueline seroussi memorial para la investigación del cáncer • Fundación umberto veronesi • Fundación italiana americana contra el cáncer • Región de lombardía • Ministerio de salud de italia. * El financiador del estudio no participó en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de los datos ni la redacción del informe. Conflicto interés Los autores no declaran ningún conflicto de intereses. Nivel de evidencia (escala y puntuación) • Escala: ROB-2 • Resultado: bajo riesgo de sesgo en todos los dominios para este resultado.	<table><tr><th></th><th>Grupo WBI (n=654)</th><th>Grupo ELIOT (IOERT) (n=651)</th></tr><tr><td colspan="3">Estado de los receptores de estrógenos</td></tr><tr><td>Negativo</td><td>56/645 (9%)</td><td>63/646 (10%)</td></tr><tr><td>Positivo</td><td>589/645 (91%)</td><td>583/646 (90%)</td></tr><tr><td colspan="3">Estado del receptor de progesterona</td></tr><tr><td>Negativo</td><td>132/644 (20%)</td><td>158/645 (24%)</td></tr><tr><td>Positivo</td><td>512/644 (80%)</td><td>487/645 (76%)</td></tr><tr><td colspan="3">Índice proliferativo (Ki-67)</td></tr><tr><td><14%</td><td>242/645 (38%)</td><td>263/645 (41%)</td></tr><tr><td>14–20%</td><td>138/645 (21%)</td><td>138/645 (21%)</td></tr><tr><td>>20%</td><td>265/645 (41%)</td><td>244/645 (38%)</td></tr><tr><td colspan="3">Estado de HER2</td></tr><tr><td>Negativo</td><td>585/647 (89%)</td><td>589/646 (91%)</td></tr><tr><td>Positivo</td><td>62/647 (10%)</td><td>57/646 (9%)</td></tr><tr><td colspan="3">Subtipo molecular</td></tr><tr><td>Luminal A</td><td>237/645 (36%)</td><td>256/646 (39%)</td></tr><tr><td>Luminal B</td><td>352/645 (54%)</td><td>327/646 (50%)</td></tr><tr><td>HER2 positivo</td><td>24/645 (4%)</td><td>20/646 (3%)</td></tr><tr><td>Triple negativo</td><td>32/645 (5%)</td><td>43/646 (7%)</td></tr><tr><td colspan="3">Tratamiento adyuvante</td></tr><tr><td>Ninguno</td><td>26 (4%)</td><td>25 (4%)</td></tr><tr><td>Terapia endocrina sola</td><td>485 (74%)</td><td>489 (75%)</td></tr><tr><td>Quimioterapia sola</td><td>47 (7%)</td><td>53 (8%)</td></tr><tr><td>Endocrino y quimioterapia</td><td>96 (15%)</td><td>84 (13%)</td></tr></table> Técnica <table><tr><th colspan="2">Dosis fracción</th></tr><tr><th>Grupo WBI</th><th>Grupo ELIOT</th></tr><tr><td>RT en los 3 meses después de la cirugía. Se administró en fraccionamiento convencional, administrada en 25 fracciones de 2 Gy. Dosis total de 50 Gy en 5 semanas, seguida de una dosis de refuerzo de. 10 Gy al lecho tumoral en 1 semana</td><td>Dosis única de RT de 21 Gy administrada intraoperatoriamente justo después de la resección</td></tr></table>		Grupo WBI (n=654)	Grupo ELIOT (IOERT) (n=651)	Estado de los receptores de estrógenos			Negativo	56/645 (9%)	63/646 (10%)	Positivo	589/645 (91%)	583/646 (90%)	Estado del receptor de progesterona			Negativo	132/644 (20%)	158/645 (24%)	Positivo	512/644 (80%)	487/645 (76%)	Índice proliferativo (Ki-67)			<14%	242/645 (38%)	263/645 (41%)	14–20%	138/645 (21%)	138/645 (21%)	>20%	265/645 (41%)	244/645 (38%)	Estado de HER2			Negativo	585/647 (89%)	589/646 (91%)	Positivo	62/647 (10%)	57/646 (9%)	Subtipo molecular			Luminal A	237/645 (36%)	256/646 (39%)	Luminal B	352/645 (54%)	327/646 (50%)	HER2 positivo	24/645 (4%)	20/646 (3%)	Triple negativo	32/645 (5%)	43/646 (7%)	Tratamiento adyuvante			Ninguno	26 (4%)	25 (4%)	Terapia endocrina sola	485 (74%)	489 (75%)	Quimioterapia sola	47 (7%)	53 (8%)	Endocrino y quimioterapia	96 (15%)	84 (13%)	Dosis fracción		Grupo WBI	Grupo ELIOT	RT en los 3 meses después de la cirugía. Se administró en fraccionamiento convencional, administrada en 25 fracciones de 2 Gy. Dosis total de 50 Gy en 5 semanas, seguida de una dosis de refuerzo de. 10 Gy al lecho tumoral en 1 semana	Dosis única de RT de 21 Gy administrada intraoperatoriamente justo después de la resección	Seguridad <table><tr><th></th><th>Grupo WBI</th><th>Grupo ELIOT</th><th>Estadístico</th></tr><tr><td colspan="4">Lesión en la piel</td></tr><tr><td colspan="4">El grupo de RIO se asoció con menos eventos adversos en la piel de forma significativa</td></tr></table>		Grupo WBI	Grupo ELIOT	Estadístico	Lesión en la piel				El grupo de RIO se asoció con menos eventos adversos en la piel de forma significativa			
	Grupo WBI (n=654)	Grupo ELIOT (IOERT) (n=651)																																																																																											
Estado de los receptores de estrógenos																																																																																													
Negativo	56/645 (9%)	63/646 (10%)																																																																																											
Positivo	589/645 (91%)	583/646 (90%)																																																																																											
Estado del receptor de progesterona																																																																																													
Negativo	132/644 (20%)	158/645 (24%)																																																																																											
Positivo	512/644 (80%)	487/645 (76%)																																																																																											
Índice proliferativo (Ki-67)																																																																																													
<14%	242/645 (38%)	263/645 (41%)																																																																																											
14–20%	138/645 (21%)	138/645 (21%)																																																																																											
>20%	265/645 (41%)	244/645 (38%)																																																																																											
Estado de HER2																																																																																													
Negativo	585/647 (89%)	589/646 (91%)																																																																																											
Positivo	62/647 (10%)	57/646 (9%)																																																																																											
Subtipo molecular																																																																																													
Luminal A	237/645 (36%)	256/646 (39%)																																																																																											
Luminal B	352/645 (54%)	327/646 (50%)																																																																																											
HER2 positivo	24/645 (4%)	20/646 (3%)																																																																																											
Triple negativo	32/645 (5%)	43/646 (7%)																																																																																											
Tratamiento adyuvante																																																																																													
Ninguno	26 (4%)	25 (4%)																																																																																											
Terapia endocrina sola	485 (74%)	489 (75%)																																																																																											
Quimioterapia sola	47 (7%)	53 (8%)																																																																																											
Endocrino y quimioterapia	96 (15%)	84 (13%)																																																																																											
Dosis fracción																																																																																													
Grupo WBI	Grupo ELIOT																																																																																												
RT en los 3 meses después de la cirugía. Se administró en fraccionamiento convencional, administrada en 25 fracciones de 2 Gy. Dosis total de 50 Gy en 5 semanas, seguida de una dosis de refuerzo de. 10 Gy al lecho tumoral en 1 semana	Dosis única de RT de 21 Gy administrada intraoperatoriamente justo después de la resección																																																																																												
	Grupo WBI	Grupo ELIOT	Estadístico																																																																																										
Lesión en la piel																																																																																													
El grupo de RIO se asoció con menos eventos adversos en la piel de forma significativa																																																																																													

Abreviaturas: IOERT: radioterapia intraoperatoria, WBI: radicación de toda la mama, ECA: ensayo clínico aleatorizado, RT: radioterapia, HR: Hazard ratio, n: número

Autor/año: Vaidya et al. (2021) (44)	Características del estudio	Características de población y técnica	Resultados seguridad/efectividad																																																																																																																																																																																																																
Tipo de estudio Ensayo clínico aleatorizado País: pacientes reclutados de 10 países (24,7% del Reino Unido, 65,1% de Europa, 9,4% de EE.UU./Canadá y 0,8% de otros). Objetivo Conocer la importancia pronóstica de la recidiva local, resultado según subgrupos tumorales, encontrar un modelo predictivo para el uso de RHE suplementaria tras IORT y explorar una explicación de las diferencias de mortalidad encontradas por grupos aleatorizados.	Diseño TARGIT-A fue un ensayo de fase III pragmático, prospectivo, internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado que comparó la IORT adaptada al riesgo con el tratamiento convencional de la radioterapia externa de mama entera (EBRT). Criterio de inclusión 45 años o más, con cáncer de mama invasivo (cT1 y cT2 pequeño ≤3,5 cm, N0-1, M0). *Los centros pudieron reclutar con criterios más restrictivos. Criterio de exclusión Más de un cáncer a la vez, cáncer de mama bilateral, mama ipsilateral con cáncer de mama previo o irradiación previa, mutaciones BRCA2, EIC ≥25%, pacientes con tratamiento médico primario mediante hormonoterapia o quimioterapia como tratamiento inicial, enfermedad ganglionar grave, enfermedad terminal. Tamaño muestral 2298. Intervención TARGIR-IORT (n=899). Comparador EBRT (n=1158). * Otros 241 recibieron EBRT además de TARGIT-IORT. Seguimiento Seguimiento durante al menos 5 años (n=2048) y 10 años (n=741). Financiación Patrocinado por: - University College London Hospitals (UCLH) - UCLH Charities - Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) - Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania (BMBF) FKZ 01ZP0508. Conflicto interés - Photoelectron Corp: subvenciones y bECA de investigación a varios autores. - Carl Zeiss: patrocinó la mayor parte de los viajes en general y honorarios mensuales por consultoría a uno de los autores, en particular. Nivel de evidencia (escala y puntuación) Se considera que el estudio plantea algunas características preocupantes en al menos un dominio, pero no presenta un alto riesgo de sesgo en ningún dominio (escala ROB-2).	Población <table><tr><th></th><th>n</th><th>EBRT</th><th>%</th><th>TARGIT</th><th>%</th></tr><tr><td>Total</td><td>2298</td><td>1158</td><td>49,6</td><td>899</td><td>39,1</td></tr><tr><td colspan="6">Edad (años)</td></tr><tr><td>≤50</td><td>216</td><td>99</td><td>45,8</td><td>93</td><td>43,1</td></tr><tr><td>51–60</td><td>737</td><td>375</td><td>50,9</td><td>281</td><td>38,1</td></tr><tr><td>61–70</td><td>1005</td><td>524</td><td>52,1</td><td>381</td><td>37,9</td></tr><tr><td>>70</td><td>340</td><td>160</td><td>47,1</td><td>144</td><td>42,4</td></tr><tr><td colspan="6">Tamaño del tumor</td></tr><tr><td>≤10 mm</td><td>739</td><td>370</td><td>50,1</td><td>311</td><td>42,1</td></tr><tr><td>11–20 mm</td><td>1128</td><td>557</td><td>49,4</td><td>450</td><td>39,9</td></tr><tr><td>>20 mm</td><td>366</td><td>190</td><td>51,9</td><td>117</td><td>32,0</td></tr><tr><td colspan="6">Grado</td></tr><tr><td>Grado 1</td><td>561</td><td>286</td><td>51,0</td><td>233</td><td>41,5</td></tr><tr><td>Grado 2</td><td>1236</td><td>615</td><td>49,8</td><td>473</td><td>38,3</td></tr><tr><td>Grado 3</td><td>443</td><td>217</td><td>49,0</td><td>176</td><td>39,7</td></tr><tr><td colspan="6">Márgenes</td></tr><tr><td>Negativo</td><td>2000</td><td>993</td><td>49,7</td><td>816</td><td>40,8</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Carcinoma lobulillar invasivo en muestra histológica final</td></tr><tr><td>Negativo</td><td>2112</td><td>1059</td><td>50,1</td><td>845</td><td>50,1</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Invasión linfovascular</td></tr><tr><td>Ausente</td><td>1877</td><td>946</td><td>50,4</td><td>759</td><td>40,4</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Estado ganglionar</td></tr><tr><td>Negativo</td><td>1765</td><td>893</td><td>50,6</td><td>725</td><td>41,1</td></tr><tr><td>1–3</td><td>418</td><td>205</td><td>49,0</td><td>137</td><td>32,8</td></tr><tr><td>4 o más</td><td>70</td><td>29</td><td>41,4</td><td>24</td><td>34,3</td></tr></table>		n	EBRT	%	TARGIT	%	Total	2298	1158	49,6	899	39,1	Edad (años)						≤50	216	99	45,8	93	43,1	51–60	737	375	50,9	281	38,1	61–70	1005	524	52,1	381	37,9	>70	340	160	47,1	144	42,4	Tamaño del tumor						≤10 mm	739	370	50,1	311	42,1	11–20 mm	1128	557	49,4	450	39,9	>20 mm	366	190	51,9	117	32,0	Grado						Grado 1	561	286	51,0	233	41,5	Grado 2	1236	615	49,8	473	38,3	Grado 3	443	217	49,0	176	39,7	Márgenes						Negativo	2000	993	49,7	816	40,8							Carcinoma lobulillar invasivo en muestra histológica final						Negativo	2112	1059	50,1	845	50,1							Invasión linfovascular						Ausente	1877	946	50,4	759	40,4							Estado ganglionar						Negativo	1765	893	50,6	725	41,1	1–3	418	205	49,0	137	32,8	4 o más	70	29	41,4	24	34,3	Efectividad <table><tr><th>Variable</th><th>EBRT</th><th>TARGIT</th><th>Estadístico</th></tr><tr><td colspan="4">Supervivencia sin recidiva local</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>HR: 1,12; IC95% (0,88-1,41), p=0,3661</td></tr><tr><td>Inicio</td><td>1158</td><td>899</td><td></td></tr><tr><td>2 años</td><td>1086</td><td>851</td><td></td></tr><tr><td>4 años</td><td>1034</td><td>821</td><td></td></tr><tr><td>6 años</td><td>972</td><td>756</td><td></td></tr><tr><td>8 años</td><td>666</td><td>523</td><td></td></tr><tr><td>10 años</td><td>366</td><td>286</td><td></td></tr><tr><td>12 años</td><td>139</td><td>113</td><td></td></tr></table> Análisis por subgrupos No diferencias en base a: tamaño, grado, estado ER, estado PgR, HER2 y estado ganglios linfático. Formación de dos grupos: bajo riesgo y no bajo riesgo sin tener en cuanta edad y ganglios. - Control local: no diferencias en ninguno de los grupos, - Supervivencia general a los 12 años por intención de tratar grupo de bajo riesgo presenta diferencias (TARGIT 91,7% vs EBRT 87,3%) HR 0,65: (IC95%: 0,44–0,96), p= 0,0308 (*tener en cuenta que es un análisis de subgrupos por subgrupos). Importancia pronóstica de la recurrencia local (Análisis de total de pacientes) - La recurrencia local en el grupo de EBRT predijo un mayor riesgo de enfermedad a distancia vs grupo de TARGIT-IORT (p= 0,008) - Mortalidad por cáncer de mama (p=0,003) - Mortalidad general (p= 0,020) - Supervivencia media de los pacientes que tuvieron recurrencia local temprana fue de TARGIT 8,7 años (DE 3,1) vs EBRT 6,1 años (DE 3,3).	Variable	EBRT	TARGIT	Estadístico	Supervivencia sin recidiva local							HR: 1,12; IC95% (0,88-1,41), p=0,3661	Inicio	1158	899		2 años	1086	851		4 años	1034	821		6 años	972	756		8 años	666	523		10 años	366	286		12 años	139	113	
	n	EBRT	%	TARGIT	%																																																																																																																																																																																																														
Total	2298	1158	49,6	899	39,1																																																																																																																																																																																																														
Edad (años)																																																																																																																																																																																																																			
≤50	216	99	45,8	93	43,1																																																																																																																																																																																																														
51–60	737	375	50,9	281	38,1																																																																																																																																																																																																														
61–70	1005	524	52,1	381	37,9																																																																																																																																																																																																														
>70	340	160	47,1	144	42,4																																																																																																																																																																																																														
Tamaño del tumor																																																																																																																																																																																																																			
≤10 mm	739	370	50,1	311	42,1																																																																																																																																																																																																														
11–20 mm	1128	557	49,4	450	39,9																																																																																																																																																																																																														
>20 mm	366	190	51,9	117	32,0																																																																																																																																																																																																														
Grado																																																																																																																																																																																																																			
Grado 1	561	286	51,0	233	41,5																																																																																																																																																																																																														
Grado 2	1236	615	49,8	473	38,3																																																																																																																																																																																																														
Grado 3	443	217	49,0	176	39,7																																																																																																																																																																																																														
Márgenes																																																																																																																																																																																																																			
Negativo	2000	993	49,7	816	40,8																																																																																																																																																																																																														
Carcinoma lobulillar invasivo en muestra histológica final																																																																																																																																																																																																																			
Negativo	2112	1059	50,1	845	50,1																																																																																																																																																																																																														
Invasión linfovascular																																																																																																																																																																																																																			
Ausente	1877	946	50,4	759	40,4																																																																																																																																																																																																														
Estado ganglionar																																																																																																																																																																																																																			
Negativo	1765	893	50,6	725	41,1																																																																																																																																																																																																														
1–3	418	205	49,0	137	32,8																																																																																																																																																																																																														
4 o más	70	29	41,4	24	34,3																																																																																																																																																																																																														
Variable	EBRT	TARGIT	Estadístico																																																																																																																																																																																																																
Supervivencia sin recidiva local																																																																																																																																																																																																																			
			HR: 1,12; IC95% (0,88-1,41), p=0,3661																																																																																																																																																																																																																
Inicio	1158	899																																																																																																																																																																																																																	
2 años	1086	851																																																																																																																																																																																																																	
4 años	1034	821																																																																																																																																																																																																																	
6 años	972	756																																																																																																																																																																																																																	
8 años	666	523																																																																																																																																																																																																																	
10 años	366	286																																																																																																																																																																																																																	
12 años	139	113																																																																																																																																																																																																																	

Autor/año:	Características del estudio	Características de población y técnica	Resultados seguridad/efectividad																																																																		
Vaidya et al. (2021) (44)		Población <table><tr><td></td><td>n</td><td>EBRT</td><td>%</td><td>TARGIT</td><td>%</td></tr><tr><td colspan="6">Estado de los RE</td></tr><tr><td>Positivo</td><td>2035</td><td>1030</td><td>50,6</td><td>787</td><td>38,7</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Estado de los RP</td></tr><tr><td>Positive</td><td>1816</td><td>921</td><td>50,7</td><td>704</td><td>38,8</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Estado del HER2</td></tr><tr><td>Positive</td><td>320</td><td>164</td><td>51,3</td><td>115</td><td>35,9</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Técnica <table><tr><td colspan="2">Dosis</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>En el Reino Unido, el régimen de fraccionamiento de dosis más utilizado recomendado durante el tiempo del estudio fue 40,05 Gy/15 fracciones durante 3 semanas, es decir, una dosis diaria de 2,67 Gy por fracción. En EE.UU., la recomendación más común fue 50 Gy/25 fracciones durante 5 semanas.</td></tr><tr><td>TARGIT</td><td>Por protocolo, pueden utilizarse dos esquemas: 20 Gy (en tumores de 4 o más centímetros) o 6 Gy (recomendado en tumores menores de 4 centímetros).</td></tr></table>		n	EBRT	%	TARGIT	%	Estado de los RE						Positivo	2035	1030	50,6	787	38,7							Estado de los RP						Positive	1816	921	50,7	704	38,8							Estado del HER2						Positive	320	164	51,3	115	35,9							Dosis		EBRT	En el Reino Unido, el régimen de fraccionamiento de dosis más utilizado recomendado durante el tiempo del estudio fue 40,05 Gy/15 fracciones durante 3 semanas, es decir, una dosis diaria de 2,67 Gy por fracción. En EE.UU., la recomendación más común fue 50 Gy/25 fracciones durante 5 semanas.	TARGIT	Por protocolo, pueden utilizarse dos esquemas: 20 Gy (en tumores de 4 o más centímetros) o 6 Gy (recomendado en tumores menores de 4 centímetros).	
	n	EBRT	%	TARGIT	%																																																																
Estado de los RE																																																																					
Positivo	2035	1030	50,6	787	38,7																																																																
Estado de los RP																																																																					
Positive	1816	921	50,7	704	38,8																																																																
Estado del HER2																																																																					
Positive	320	164	51,3	115	35,9																																																																
Dosis																																																																					
EBRT	En el Reino Unido, el régimen de fraccionamiento de dosis más utilizado recomendado durante el tiempo del estudio fue 40,05 Gy/15 fracciones durante 3 semanas, es decir, una dosis diaria de 2,67 Gy por fracción. En EE.UU., la recomendación más común fue 50 Gy/25 fracciones durante 5 semanas.																																																																				
TARGIT	Por protocolo, pueden utilizarse dos esquemas: 20 Gy (en tumores de 4 o más centímetros) o 6 Gy (recomendado en tumores menores de 4 centímetros).																																																																				

Abreviaturas: IORT: radioterapia intraoperatoria, EBRT: radicación externa de toda la mama, ECA: ensayo clínico aleatorizado, RT: radioterapia, HR: Hazard ratio, n: número, EE.UU.: Estados Unidos, DE: desviación estándar, vs: versus.

Autor/año: Vaidya et al. (2020) (30)	Características del estudio	Características de población y la técnica	Resultados seguridad/efectividad																																																																																				
Tipo de estudio Ensayo clínico aleatorizado. País Multicéntrico: pacientes reclutados de 10 países (24,7% del Reino Unido, 65,1% de Europa, 9,4% de EE.UU./Canadá y 0,8% de otros). Objetivo Determinar si la RIO adaptada al riesgo, administrada como dosis única durante la tumorectomía, puede reemplazar eficazmente la radioterapia posoperatoria de haz externo de mama entera para el cáncer de mama temprano.	Diseño TARGIT-A fue un ensayo de fase III pragmático, prospectivo, internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1) que comparó la IORT adaptada al riesgo con el tratamiento convencional de la radioterapia externa de mama entera. El análisis se realiza por intención de tratar. Criterio de inclusión 45 años o más, con cáncer de mama invasivo (cT1 y cT2 pequeño ≤3,5 cm, N0-1, M0). *Los centros pudieron reclutar con criterios más restrictivos. Criterio de exclusión Más de un cáncer a la vez, cáncer de mama bilateral, mama ipsilateral con cáncer de mama previo o irradiación previa, mutaciones BRCA2, EIC ≥25%, pacientes con tratamiento médico primario mediante hormonoterapia o quimioterapia como tratamiento inicial, enfermedad ganglionar grave, enfermedad terminal. Tamaño muestral 2298. Intervención Solo TARGIR-IORT (n=786). Por intención de tratar (n=1140), de estos 113 no recibieron el tratamiento asignado y 241 recibieron EBRT además de TARGIT-IORT. Comparador EBRT (n=1158), de estos 93 no recibieron el tratamiento asignado. Seguimiento al menos seis meses durante los primeros cinco años y anualmente a partir de entonces. Mediana de 8.6 años, max. 18.90 años, rango IC (7.0-10.6). Financiación Patrocinado por: • University College London Hospitals (UCLH) • UCLH Charities • Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) • Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania (BMBF) FKZ 01ZP0508. Conflicto interés • Photoelectron Corp: subvenciones y ECA de investigación a varios autores • Carl Zeiss: patrocinó la mayor parte de los viajes en general y honorarios mensuales por consultoría a uno de los autores, en particular. Nivel de evidencia (escala y puntuación) Se considera que el estudio plantea algunas características preocupantes en al menos un dominio, pero no presenta un alto riesgo de sesgo en ningún dominio (escala ROB-2). Las preocupaciones se producen en las desviaciones de la intervención prevista donde aproximadamente un 10% de pacientes no reciben el tratamiento asignado en el grupo de casos y un 8% en el grupo de control. Además, un 21% de los pacientes del grupo de RIO recibieron RT externa mostrando solo resultados por separado de la supervivencia sin recidiva local, el resto de variables sedan de forma conjunta	Población La tabla de características de los pacientes incluidos que se aporta en el estudio no diferencia aquellos pacientes que recibieron IORT de aquellos que recibieron IORT + EBRT. Técnica RIO: dispositivo Intrabeam (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Alemania).	Efectividad Resultados pacientes reciben solo IORT vs EBRT. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th><th>IORT (786)</th><th>EBRT (1065)</th><th>Estadístico (HR; IC95%, p)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Supervivencia sin recidiva local</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td>1,22; IC95%(0,95-1,57), p=0.11</td></tr> </tbody> </table> Resultados por intención de tratar Resultados a los 5 años. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th><th>TARGIT-IORT (1140)</th><th>EBRT (1158)</th><th>Estadístico</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Recurrencia local</td></tr> <tr> <td></td><td>24</td><td>11</td><td>1,16%; IC90% (0,32-1,99)</td></tr> <tr> <td colspan="4">Muertes con recurrencia</td></tr> <tr> <td></td><td>4</td><td>5</td><td>p=0,76</td></tr> </tbody> </table> Resultados a los 8 años pacientes por intención de tratar <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th><th>TARGIT-IORT (1140)</th><th>EBRT (1158)</th><th>Estadístico HR; (IC95%), p</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Supervivencia libre de Recurrencia local</td></tr> <tr> <td></td><td>167</td><td>147</td><td>1,13 (0,91-1,41), p=0,28</td></tr> <tr> <td colspan="4">Supervivencia general</td></tr> <tr> <td></td><td>110</td><td>131</td><td>0,82 (0,63-1,05), p=0,13</td></tr> <tr> <td colspan="4">Mortalidad por cáncer de mama</td></tr> <tr> <td></td><td>65</td><td>57</td><td>1,12 (0,63-1,28), p=0,54</td></tr> <tr> <td colspan="4">Supervivencia libre de enfermedad a distancia</td></tr> <tr> <td></td><td>133</td><td>148</td><td>0,88 (0,69-1,12), p=0,30</td></tr> <tr> <td colspan="4">Supervivencia libre de mastectomía</td></tr> <tr> <td></td><td>170</td><td>175</td><td>0,96 (0,78-1,19), p=0,74</td></tr> <tr> <td colspan="4">Mortalidad por cualquier causa</td></tr> <tr> <td></td><td>45</td><td>74</td><td>0,59 (0,40-0,86), p=0,005</td></tr> </tbody> </table>	Variable	IORT (786)	EBRT (1065)	Estadístico (HR; IC95%, p)	Supervivencia sin recidiva local							1,22; IC95%(0,95-1,57), p=0.11	Variable	TARGIT-IORT (1140)	EBRT (1158)	Estadístico	Recurrencia local					24	11	1,16%; IC90% (0,32-1,99)	Muertes con recurrencia					4	5	p=0,76	Variable	TARGIT-IORT (1140)	EBRT (1158)	Estadístico HR; (IC95%), p	Supervivencia libre de Recurrencia local					167	147	1,13 (0,91-1,41), p=0,28	Supervivencia general					110	131	0,82 (0,63-1,05), p=0,13	Mortalidad por cáncer de mama					65	57	1,12 (0,63-1,28), p=0,54	Supervivencia libre de enfermedad a distancia					133	148	0,88 (0,69-1,12), p=0,30	Supervivencia libre de mastectomía					170	175	0,96 (0,78-1,19), p=0,74	Mortalidad por cualquier causa					45	74	0,59 (0,40-0,86), p=0,005
Variable	IORT (786)	EBRT (1065)	Estadístico (HR; IC95%, p)																																																																																				
Supervivencia sin recidiva local																																																																																							
			1,22; IC95%(0,95-1,57), p=0.11																																																																																				
Variable	TARGIT-IORT (1140)	EBRT (1158)	Estadístico																																																																																				
Recurrencia local																																																																																							
	24	11	1,16%; IC90% (0,32-1,99)																																																																																				
Muertes con recurrencia																																																																																							
	4	5	p=0,76																																																																																				
Variable	TARGIT-IORT (1140)	EBRT (1158)	Estadístico HR; (IC95%), p																																																																																				
Supervivencia libre de Recurrencia local																																																																																							
	167	147	1,13 (0,91-1,41), p=0,28																																																																																				
Supervivencia general																																																																																							
	110	131	0,82 (0,63-1,05), p=0,13																																																																																				
Mortalidad por cáncer de mama																																																																																							
	65	57	1,12 (0,63-1,28), p=0,54																																																																																				
Supervivencia libre de enfermedad a distancia																																																																																							
	133	148	0,88 (0,69-1,12), p=0,30																																																																																				
Supervivencia libre de mastectomía																																																																																							
	170	175	0,96 (0,78-1,19), p=0,74																																																																																				
Mortalidad por cualquier causa																																																																																							
	45	74	0,59 (0,40-0,86), p=0,005																																																																																				

Abreviaturas: IORT: radioterapia intraoperatoria, EBRT: radicación externa de toda la mama, ECA: ensayo clínico aleatorizado, RT: radioterapia, HR: Hazard ratio, n: número, EE.UU.: Estados Unidos, RIO: radioterapia intraoperatoria, IC: intervalo confianza.

Estudios sin aleatorizar

Autor/año: Hashemi et al. (2021) (39)		Características de población y la técnica								Resultados seguridad/efectividad				
Características del estudio		Población								Efectividad				
Tipo de estudio														
País														
Objetivo														
Diseño														
Criterio de inclusión														
Criterio de exclusión														
Tamaño muestral														
Solo Intervención 1														
Intervención 2														
Comparador:														
Seguimiento														
Características de población y la técnica														
Población														
Estadio														
Tamaño														
Grado														
LVI														
Factores pronóstico de recurrencia local														
Estado														
Tamaño														
Grado														

Autor/año: Hashemi et al. (2021) (39)	Características del estudio	Características de población y la técnica	Resultados seguridad/efectividad																																																									
	Financiación No se aporta información.	<table><tr><th colspan="9">Terapia adyuvante</th></tr><tr><td>TC + HT</td><td>245</td><td>68,40</td><td>117</td><td>51,10</td><td>26</td><td>65,00</td><td>388</td><td>61,90</td></tr><tr><td>HT sola</td><td>33</td><td>9,20</td><td>78</td><td>34,10</td><td>7</td><td>17,50</td><td>118</td><td>18,80</td></tr><tr><td>TC sola</td><td>80</td><td>22,30</td><td>34</td><td>14,80</td><td>7</td><td>17,50</td><td>121</td><td>19,30</td></tr><tr><td>Total</td><td>358</td><td>100,00</td><td>229</td><td>100,00</td><td>40</td><td>100,00</td><td>627</td><td>100,00</td></tr></table>	Terapia adyuvante									TC + HT	245	68,40	117	51,10	26	65,00	388	61,90	HT sola	33	9,20	78	34,10	7	17,50	118	18,80	TC sola	80	22,30	34	14,80	7	17,50	121	19,30	Total	358	100,00	229	100,00	40	100,00	627	100,00	<table><tr><th colspan="4">LVI</th></tr><tr><td>Positivo</td><td>1/34 (2,90)</td><td>0/10 (0,00)</td><td>0,58</td></tr><tr><td>Negativo</td><td>5/255 (1,90)</td><td>0/3 (0,00)</td><td></td></tr></table>	LVI				Positivo	1/34 (2,90)	0/10 (0,00)	0,58	Negativo	5/255 (1,90)	0/3 (0,00)	
	Terapia adyuvante																																																											
	TC + HT	245	68,40	117	51,10	26	65,00	388	61,90																																																			
	HT sola	33	9,20	78	34,10	7	17,50	118	18,80																																																			
	TC sola	80	22,30	34	14,80	7	17,50	121	19,30																																																			
	Total	358	100,00	229	100,00	40	100,00	627	100,00																																																			
	LVI																																																											
	Positivo	1/34 (2,90)	0/10 (0,00)	0,58																																																								
	Negativo	5/255 (1,90)	0/3 (0,00)																																																									
	Conflicto interés Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.																																																											
Nivel de evidencia (escala y puntuación): Se usó la escala ROBINS-1 para el Riesgo de sesgo en los estudios de intervenciones no aleatorios. Se obtuvo un riesgo alto ya que el estudio presenta riesgo de confusión, selección, falta de datos o medición de resultados.																																																												

Abreviaturas: IOERT: radioterapia intraoperatoria con haz de electrones, EBRT: radiación externa de toda la mama, IOXRT: radioterapia intraoperatoria con rayos X, n: número,

Autor/año: Oliver Guillen et al. (2021) (40)	Características del estudio	Características de población y técnica	Resultados seguridad/efectividad																																																																																																																				
Tipo de estudio Estudio analítico observacional. País España. Objetivo Analizar la morbilidad y los resultados oncológicos de la IORT como monoterapia en el tratamiento de cáncer de mama en estadio precoz.	Diseño Comparación de una cohorte prospectiva IORT (2015-17) con una cohorte retrospectiva EBRT (2012-17). Criterio de inclusión ≥ 45 años, carcinoma ductal infiltrante o variantes, tamaño tumoral radiológico ≤ 3 cm, receptores estrogénicos positivos, HER2 negativo, cN0. Criterio de exclusión invasión linfovascular, multicentricidad y multifocalidad, mutaciones BRCA y tratamiento neoadyuvante. Tamaño muestral n=423. Intervención IORT (n=215). Comparador EBRT (n=208). Seguimiento El seguimiento medio de IORT fue 24,4 ± 8 meses, frente a 50,5 ± 18 meses de EBRT (p < 0,001). Financiación: Fundación «Mutual Médica» (Premio accésit a la investigación 2018). Conflicto interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Nivel de evidencia (escala y puntuación) Escala ROBINS-1 (Riesgo de sesgo en los estudios de intervenciones no aleatorios) Alto riesgo de sesgo. Limitaciones No se dispone de algunos datos en la cohorte de EBRT. Por ello el n varía en función de la variable estudiada. Se entiende que los pacientes que faltan son siempre del grupo EBRT.	<table> <tr> <th>Variable</th><th>IORT (n=215)</th><th>EBRT (n=208)</th><th>p</th></tr> <tr> <td>Edad (años, rango)</td><td>67±9,5</td><td>64,8±9,9</td><td>0,01</td></tr> <tr> <td>Estancia</td><td>1,5±3</td><td>1,1±1</td><td>0,079</td></tr> <tr> <td>riesgo ASA</td><td></td><td></td><td>0,027</td></tr> <tr> <td>mama</td><td></td><td></td><td>0,306</td></tr> <tr> <td>BAG</td><td></td><td></td><td>1</td></tr> <tr> <td>Nottingham</td><td></td><td></td><td><0,001</td></tr> <tr> <td>Receptores hormonales</td><td></td><td></td><td>0,884</td></tr> <tr> <td>HER2+</td><td></td><td></td><td>1</td></tr> <tr> <td>Ki67</td><td></td><td></td><td>0,011</td></tr> <tr> <td>Resultados AP</td><td>7</td><td>10</td><td>0,35</td></tr> <tr> <td>Resultados BSGC</td><td></td><td></td><td>0,519</td></tr> <tr> <td>ILV</td><td></td><td></td><td>0,001</td></tr> <tr> <td>Estadio</td><td></td><td></td><td>0,779</td></tr> <tr> <td>CX oncolplástica</td><td>14</td><td>4</td><td>0,04</td></tr> <tr> <td>Tiempos de CX (min)</td><td>154±35</td><td>133±29</td><td><0,001</td></tr> </table> Población ASA: American Society Anesthesiologists. BAG: biopsia con aguja gruesa. BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela. ILV: invasión linfovascular, CX: cirugía, AP (Anatomopatológico). Técnica IORT: Axxent®Xoft, dispositivo de alta dosis y baja energía (50 kV de energía máxima). IORT mediante rayos X. EBRT: tanto terapias convencionales como hIppofraccionadas.	Variable	IORT (n=215)	EBRT (n=208)	p	Edad (años, rango)	67±9,5	64,8±9,9	0,01	Estancia	1,5±3	1,1±1	0,079	riesgo ASA			0,027	mama			0,306	BAG			1	Nottingham			<0,001	Receptores hormonales			0,884	HER2+			1	Ki67			0,011	Resultados AP	7	10	0,35	Resultados BSGC			0,519	ILV			0,001	Estadio			0,779	CX oncolplástica	14	4	0,04	Tiempos de CX (min)	154±35	133±29	<0,001	EFFECTIVIDAD <table> <tr> <th>Variables</th><th>IORT (n=215)</th><th>EBRT (n=208)</th><th>p</th></tr> <tr> <td>Recurrencia</td><td>1</td><td>2</td><td>ND</td></tr> <tr> <td>Metástasis</td><td>1</td><td>2</td><td>ND</td></tr> <tr> <td>Muerte</td><td>6</td><td>3</td><td>ND</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table> 26% pacientes recibió WBRT adyuvante SEGURIDAD <table> <tr> <th>Variable</th><th>IORT (n=215)</th><th>EBRT (n=208)</th><th>p</th></tr> <tr> <td>reintervención %</td><td>18</td><td>19</td><td>ND</td></tr> <tr> <td colspan="4">Complicaciones graves</td></tr> <tr> <td>hematoma G3</td><td>4</td><td>3</td><td>ND</td></tr> <tr> <td>Infección G2-3</td><td>3</td><td>4</td><td>ND</td></tr> <tr> <td>Fistula/dehiscencia</td><td>1</td><td>3</td><td>ND</td></tr> <tr> <td>Radiodermitis precoz grave (G3)</td><td>14</td><td>3</td><td>0,01</td></tr> <tr> <td>radiodermitis precoz (G3)</td><td>1%</td><td>14%</td><td>0,0001</td></tr> </table> ND: no diferencias significativas, G3: requiere intervención, quirúrgica urgente. Infección, G2: requiere tratamiento antibiótico intravenoso. Infección G3: requiere tratamiento quirúrgico urgente. Radiodermitis precoz G3: descamación húmeda confluyente, edema importante.	Variables	IORT (n=215)	EBRT (n=208)	p	Recurrencia	1	2	ND	Metástasis	1	2	ND	Muerte	6	3	ND					Variable	IORT (n=215)	EBRT (n=208)	p	reintervención %	18	19	ND	Complicaciones graves				hematoma G3	4	3	ND	Infección G2-3	3	4	ND	Fistula/dehiscencia	1	3	ND	Radiodermitis precoz grave (G3)	14	3	0,01	radiodermitis precoz (G3)	1%	14%	0,0001
Variable	IORT (n=215)	EBRT (n=208)	p																																																																																																																				
Edad (años, rango)	67±9,5	64,8±9,9	0,01																																																																																																																				
Estancia	1,5±3	1,1±1	0,079																																																																																																																				
riesgo ASA			0,027																																																																																																																				
mama			0,306																																																																																																																				
BAG			1																																																																																																																				
Nottingham			<0,001																																																																																																																				
Receptores hormonales			0,884																																																																																																																				
HER2+			1																																																																																																																				
Ki67			0,011																																																																																																																				
Resultados AP	7	10	0,35																																																																																																																				
Resultados BSGC			0,519																																																																																																																				
ILV			0,001																																																																																																																				
Estadio			0,779																																																																																																																				
CX oncolplástica	14	4	0,04																																																																																																																				
Tiempos de CX (min)	154±35	133±29	<0,001																																																																																																																				
Variables	IORT (n=215)	EBRT (n=208)	p																																																																																																																				
Recurrencia	1	2	ND																																																																																																																				
Metástasis	1	2	ND																																																																																																																				
Muerte	6	3	ND																																																																																																																				
Variable	IORT (n=215)	EBRT (n=208)	p																																																																																																																				
reintervención %	18	19	ND																																																																																																																				
Complicaciones graves																																																																																																																							
hematoma G3	4	3	ND																																																																																																																				
Infección G2-3	3	4	ND																																																																																																																				
Fistula/dehiscencia	1	3	ND																																																																																																																				
Radiodermitis precoz grave (G3)	14	3	0,01																																																																																																																				
radiodermitis precoz (G3)	1%	14%	0,0001																																																																																																																				

Abreviaturas: IORT: radioterapia intraoperatoria, EBRT: radiación externa de toda la mama

Autor/año: Sorrentino et al. (2018) (42)		Características del estudio		Características de población y técnica				Resultados seguridad/efectividad			
Tipo de estudio Ensayo clínico no aleatorizado.		Diseño Ensayo clínico no aleatorizado Julio de 2011 hasta octubre de 2016.						Efectividad			
País: Italia.		Criterio de inclusión para IORT Edad ≥50 años, cáncer de mama ductal invasivo comprobado en la biopsia preoperatoria, tamaño de la lesión ≤30 mm, enfermedad unifocal o multifocal con lesiones menores de 3 cm, estado axilar negativo (pNO), *Todas las pacientes que no cumplieron con los criterios de RIO se sometieron a RHE en toda la mama.									
Objetivo Comparar las recurrencias locales, las toxicidades, la autoevaluación de la imagen corporal, el retorno al trabajo o las actividades diarias normales entre la EBRT, la dosis completa de RIO (IORT-f) y el refuerzo de la RIO (IORT-B).		Criterio de exclusión Enfermedades multicéntricas o enfermedades del colágeno, Las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante se excluyeron de la RIO, pero no de la RHE.									
		Tamaño muestral n=360.									
		Intervención IORT-f (n=140). IORT-b (n=83)*									
		Comparador EBRT (n=220)									
		Seguimiento El seguimiento mínimo fue de 1 año, El seguimiento medio fue de 33,5 meses (±17,4 meses) para el grupo de EBRT, y 26,1 meses (±15,2 meses) para el grupo de IORT-f.									
		Financiación: Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.									
		Conflicto interés Ninguno de los autores reportó conflicto de intereses.									
		Nivel de evidencia (escala y puntuación) Escala ROBINS-1 (Riesgo de sesgo en los estudios de intervenciones no aleatorios) Riesgo Moderado.									

Autor/año: Sorrentino et al. (2018) (42)	Características del estudio	Características de población y técnica	Resultados seguridad/efectividad																																																																																																																																																				
		<table><tr><td colspan="4">Estado de SLN</td></tr><tr><td>Negativo</td><td>185 (84,1%)</td><td>139 (99,3%)</td><td><0,0001</td></tr><tr><td colspan="4">Disección axilar</td></tr><tr><td>Sí</td><td>28 (12,7%)</td><td>0 (0,0%)</td><td><0,0001</td></tr><tr><td colspan="4">Receptor de estrógeno</td></tr><tr><td>Positivo</td><td>188 (85,5%)</td><td>128 (91,4%)</td><td>0,101</td></tr><tr><td colspan="4">Receptor de progesterona</td></tr><tr><td>Positivo</td><td>176 (80,0%)</td><td>116 (82,9%)</td><td>0,581</td></tr><tr><td colspan="4">Índice Ki67</td></tr><tr><td><14%</td><td>143 (65,0%)</td><td>94 (67,1%)</td><td>0,733</td></tr><tr><td>≥14%</td><td>77 (35,0%)</td><td>46 (32,9%)</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">Sobreexpresión de HER2</td></tr><tr><td>Positivo</td><td>37 (16,8%)</td><td>12 (8,6%)</td><td>0,0277</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="4">Retrato biológico</td></tr><tr><td>Luminal A</td><td>148 (67,3%)</td><td>116 (82,9%)</td><td>0,0009</td></tr><tr><td>Luminal B</td><td>40 (18,2%)</td><td>13 (9,3%)</td><td></td></tr><tr><td>HER2 positivo</td><td>18 (8,2%)</td><td>1 (0,7%)</td><td></td></tr><tr><td>Triple negativo</td><td>14 (6,3%)</td><td>10 (7,1%)</td><td></td></tr><tr><td colspan="4">Grado</td></tr><tr><td>G1</td><td>27 (12,3%)</td><td>23 (16,4%)</td><td>0,017</td></tr><tr><td>G2</td><td>132 (60,0%)</td><td>96 (68,6%)</td><td></td></tr><tr><td>G3</td><td>61 (27,7%)</td><td>21 (15,0%)</td><td></td></tr><tr><td>Tiempo de funcionamiento (min)</td><td>68,4 (±23,4)</td><td>110,6 (±11,6)</td><td><0,0001</td></tr><tr><td>Hospitalización (días)</td><td>3,8 (±1,8)</td><td>4,2 (±1,8)</td><td>0,041</td></tr><tr><td colspan="4">Estado del margen</td></tr><tr><td>Sin tinta en el tumor</td><td>211 (95,9%)</td><td>137 (97,9%)</td><td>0,381</td></tr><tr><td>Implicado</td><td>9 (4,1%)</td><td>3 (2,1%)</td><td></td></tr></table>	Estado de SLN				Negativo	185 (84,1%)	139 (99,3%)	<0,0001	Disección axilar				Sí	28 (12,7%)	0 (0,0%)	<0,0001	Receptor de estrógeno				Positivo	188 (85,5%)	128 (91,4%)	0,101	Receptor de progesterona				Positivo	176 (80,0%)	116 (82,9%)	0,581	Índice Ki67				<14%	143 (65,0%)	94 (67,1%)	0,733	≥14%	77 (35,0%)	46 (32,9%)		Sobreexpresión de HER2				Positivo	37 (16,8%)	12 (8,6%)	0,0277					Retrato biológico				Luminal A	148 (67,3%)	116 (82,9%)	0,0009	Luminal B	40 (18,2%)	13 (9,3%)		HER2 positivo	18 (8,2%)	1 (0,7%)		Triple negativo	14 (6,3%)	10 (7,1%)		Grado				G1	27 (12,3%)	23 (16,4%)	0,017	G2	132 (60,0%)	96 (68,6%)		G3	61 (27,7%)	21 (15,0%)		Tiempo de funcionamiento (min)	68,4 (±23,4)	110,6 (±11,6)	<0,0001	Hospitalización (días)	3,8 (±1,8)	4,2 (±1,8)	0,041	Estado del margen				Sin tinta en el tumor	211 (95,9%)	137 (97,9%)	0,381	Implicado	9 (4,1%)	3 (2,1%)		<table><tr><td colspan="4">Seguridad</td></tr><tr><td>Celda vacía</td><td>EBRT (n=220)</td><td>Dosis completa de RIO (n=140)</td><td>p Valor (EBRT vs IORT-f)</td></tr><tr><td colspan="4">Efectos adversos y toxicidades,</td></tr><tr><td>Ninguno</td><td>147 (66,8%)</td><td>117 (83,6%)</td><td><0,0001</td></tr><tr><td>Necrosis grasa/seroma</td><td>15 (6,8%)</td><td>16 (11,4%)</td><td></td></tr><tr><td>Fibrosis/retracción mamaria</td><td>16 (7,3%)</td><td>3 (2,1%)</td><td></td></tr><tr><td>Radiodermitis G3-G4</td><td>9 (4,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td></td></tr><tr><td>Edema/dolor en la mama</td><td>33 (15,0%)</td><td>4 (2,9%)</td><td></td></tr><tr><td>Impacto de la quimioterapia en las complicaciones generales de cada grupo</td><td>OR: 0,82; IC95%(0,39-1,7), p=0,5</td><td>OR: 1,12; IC95%(0,38-3,3), p=0,8</td><td></td></tr></table>	Seguridad				Celda vacía	EBRT (n=220)	Dosis completa de RIO (n=140)	p Valor (EBRT vs IORT-f)	Efectos adversos y toxicidades,				Ninguno	147 (66,8%)	117 (83,6%)	<0,0001	Necrosis grasa/seroma	15 (6,8%)	16 (11,4%)		Fibrosis/retracción mamaria	16 (7,3%)	3 (2,1%)		Radiodermitis G3-G4	9 (4,1%)	0 (0,0%)		Edema/dolor en la mama	33 (15,0%)	4 (2,9%)		Impacto de la quimioterapia en las complicaciones generales de cada grupo	OR: 0,82; IC95%(0,39-1,7), p=0,5	OR: 1,12; IC95%(0,38-3,3), p=0,8	
Estado de SLN																																																																																																																																																							
Negativo	185 (84,1%)	139 (99,3%)	<0,0001																																																																																																																																																				
Disección axilar																																																																																																																																																							
Sí	28 (12,7%)	0 (0,0%)	<0,0001																																																																																																																																																				
Receptor de estrógeno																																																																																																																																																							
Positivo	188 (85,5%)	128 (91,4%)	0,101																																																																																																																																																				
Receptor de progesterona																																																																																																																																																							
Positivo	176 (80,0%)	116 (82,9%)	0,581																																																																																																																																																				
Índice Ki67																																																																																																																																																							
<14%	143 (65,0%)	94 (67,1%)	0,733																																																																																																																																																				
≥14%	77 (35,0%)	46 (32,9%)																																																																																																																																																					
Sobreexpresión de HER2																																																																																																																																																							
Positivo	37 (16,8%)	12 (8,6%)	0,0277																																																																																																																																																				
Retrato biológico																																																																																																																																																							
Luminal A	148 (67,3%)	116 (82,9%)	0,0009																																																																																																																																																				
Luminal B	40 (18,2%)	13 (9,3%)																																																																																																																																																					
HER2 positivo	18 (8,2%)	1 (0,7%)																																																																																																																																																					
Triple negativo	14 (6,3%)	10 (7,1%)																																																																																																																																																					
Grado																																																																																																																																																							
G1	27 (12,3%)	23 (16,4%)	0,017																																																																																																																																																				
G2	132 (60,0%)	96 (68,6%)																																																																																																																																																					
G3	61 (27,7%)	21 (15,0%)																																																																																																																																																					
Tiempo de funcionamiento (min)	68,4 (±23,4)	110,6 (±11,6)	<0,0001																																																																																																																																																				
Hospitalización (días)	3,8 (±1,8)	4,2 (±1,8)	0,041																																																																																																																																																				
Estado del margen																																																																																																																																																							
Sin tinta en el tumor	211 (95,9%)	137 (97,9%)	0,381																																																																																																																																																				
Implicado	9 (4,1%)	3 (2,1%)																																																																																																																																																					
Seguridad																																																																																																																																																							
Celda vacía	EBRT (n=220)	Dosis completa de RIO (n=140)	p Valor (EBRT vs IORT-f)																																																																																																																																																				
Efectos adversos y toxicidades,																																																																																																																																																							
Ninguno	147 (66,8%)	117 (83,6%)	<0,0001																																																																																																																																																				
Necrosis grasa/seroma	15 (6,8%)	16 (11,4%)																																																																																																																																																					
Fibrosis/retracción mamaria	16 (7,3%)	3 (2,1%)																																																																																																																																																					
Radiodermitis G3-G4	9 (4,1%)	0 (0,0%)																																																																																																																																																					
Edema/dolor en la mama	33 (15,0%)	4 (2,9%)																																																																																																																																																					
Impacto de la quimioterapia en las complicaciones generales de cada grupo	OR: 0,82; IC95%(0,39-1,7), p=0,5	OR: 1,12; IC95%(0,38-3,3), p=0,8																																																																																																																																																					

Autor/año: Sorrentino et al. (2018) (42)	Características del estudio	Características de población y técnica	Resultados seguridad/efectividad																																																																																								
		<table><tr><th colspan="4">Intervención</th></tr><tr><td>No</td><td>218 (99,1%)</td><td>139 (99,3%)</td><td>0,931</td></tr><tr><td>Sí: Re-escisión</td><td>2 (0,9%)</td><td>0 (0,0%)</td><td></td></tr><tr><td>Sí: Mastectomía</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,7%)</td><td></td></tr><tr><th colspan="4">Quimioterapia</th></tr><tr><td>Sí</td><td>40 (18,2%)</td><td>27 (19,3%)</td><td>0,783</td></tr><tr><th colspan="4">Régimen de quimioterapia</th></tr><tr><td>Antraciclinas + taxanos</td><td>10 (25,0%)</td><td>6 (22,2%)</td><td>0,459</td></tr><tr><td>Antraciclinas + taxanos + trastuzumab</td><td>19 (47,5%)</td><td>12 (44,5%)</td><td></td></tr><tr><td>Fluorouracilo + epirubicina + ciclofosfamida</td><td>7 (17,5%)</td><td>8 (29,6%)</td><td></td></tr><tr><td>Otros</td><td>4 (10,0%)</td><td>1 (3,7%)</td><td></td></tr><tr><th colspan="4">Terapia hormonal</th></tr><tr><td>Sí</td><td>184 (83,6%)</td><td>121 (86,4%)</td><td>0,549</td></tr></table>	Intervención				No	218 (99,1%)	139 (99,3%)	0,931	Sí: Re-escisión	2 (0,9%)	0 (0,0%)		Sí: Mastectomía	0 (0,0%)	1 (0,7%)		Quimioterapia				Sí	40 (18,2%)	27 (19,3%)	0,783	Régimen de quimioterapia				Antraciclinas + taxanos	10 (25,0%)	6 (22,2%)	0,459	Antraciclinas + taxanos + trastuzumab	19 (47,5%)	12 (44,5%)		Fluorouracilo + epirubicina + ciclofosfamida	7 (17,5%)	8 (29,6%)		Otros	4 (10,0%)	1 (3,7%)		Terapia hormonal				Sí	184 (83,6%)	121 (86,4%)	0,549	<table><tr><th colspan="4">Seguridad</th></tr><tr><th>Celda vacía</th><th>EBRT (n=220)</th><th>Dosis completa de RIO (n=140)</th><th>p Valor (EBRT vs IORT-f)</th></tr><tr><td colspan="4">Efectos adversos y toxicidades,</td></tr><tr><td>Ninguno</td><td>147 (66,8%)</td><td>117 (83,6%)</td><td><0,0001</td></tr><tr><td>Necrosis grasa/seroma</td><td>15 (6,8%)</td><td>16 (11,4%)</td><td></td></tr><tr><td>Fibrosis/retracción mamaria</td><td>16 (7,3%)</td><td>3 (2,1%)</td><td></td></tr><tr><td>Radiodermitis G3-G4</td><td>9 (4,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td></td></tr><tr><td>Edema/dolor en la mama</td><td>33 (15,0%)</td><td>4 (2,9%)</td><td></td></tr><tr><td>Impacto de la quimioterapia en las complicaciones generales de cada grupo</td><td>OR: 0,82; IC95%(0,39-1,7), p=0,5</td><td>OR: 1,12; IC95%(0,38-3,3), p=0,8</td><td></td></tr></table>	Seguridad				Celda vacía	EBRT (n=220)	Dosis completa de RIO (n=140)	p Valor (EBRT vs IORT-f)	Efectos adversos y toxicidades,				Ninguno	147 (66,8%)	117 (83,6%)	<0,0001	Necrosis grasa/seroma	15 (6,8%)	16 (11,4%)		Fibrosis/retracción mamaria	16 (7,3%)	3 (2,1%)		Radiodermitis G3-G4	9 (4,1%)	0 (0,0%)		Edema/dolor en la mama	33 (15,0%)	4 (2,9%)		Impacto de la quimioterapia en las complicaciones generales de cada grupo	OR: 0,82; IC95%(0,39-1,7), p=0,5	OR: 1,12; IC95%(0,38-3,3), p=0,8	
Intervención																																																																																											
No	218 (99,1%)	139 (99,3%)	0,931																																																																																								
Sí: Re-escisión	2 (0,9%)	0 (0,0%)																																																																																									
Sí: Mastectomía	0 (0,0%)	1 (0,7%)																																																																																									
Quimioterapia																																																																																											
Sí	40 (18,2%)	27 (19,3%)	0,783																																																																																								
Régimen de quimioterapia																																																																																											
Antraciclinas + taxanos	10 (25,0%)	6 (22,2%)	0,459																																																																																								
Antraciclinas + taxanos + trastuzumab	19 (47,5%)	12 (44,5%)																																																																																									
Fluorouracilo + epirubicina + ciclofosfamida	7 (17,5%)	8 (29,6%)																																																																																									
Otros	4 (10,0%)	1 (3,7%)																																																																																									
Terapia hormonal																																																																																											
Sí	184 (83,6%)	121 (86,4%)	0,549																																																																																								
Seguridad																																																																																											
Celda vacía	EBRT (n=220)	Dosis completa de RIO (n=140)	p Valor (EBRT vs IORT-f)																																																																																								
Efectos adversos y toxicidades,																																																																																											
Ninguno	147 (66,8%)	117 (83,6%)	<0,0001																																																																																								
Necrosis grasa/seroma	15 (6,8%)	16 (11,4%)																																																																																									
Fibrosis/retracción mamaria	16 (7,3%)	3 (2,1%)																																																																																									
Radiodermitis G3-G4	9 (4,1%)	0 (0,0%)																																																																																									
Edema/dolor en la mama	33 (15,0%)	4 (2,9%)																																																																																									
Impacto de la quimioterapia en las complicaciones generales de cada grupo	OR: 0,82; IC95%(0,39-1,7), p=0,5	OR: 1,12; IC95%(0,38-3,3), p=0,8																																																																																									

Abreviaturas: IORT: radioterapia intraoperatoria, EBRT: radiación externa de toda la mama, RIO: radioterapia intraoperatoria
*las pacientes tratadas con IORT-b, no fueron analizados en nuestro trabajo al no corresponderse con nuestro objetivo

Autor/año: Williams et al. (2017) (43)	Características del estudio	Características de población técnica	Resultados seguridad/efectividad															
Tipo de estudio Subestudio de ECA en único centro. País Polonia. Objetivo compara los resultados estéticos de una única dosis biológicamente eficaz de radioterapia administrada con TARGIT, con la radioterapia estándar de haz externo de toda la mama.	Diseño Subestudio de estudio TARGIT-A en un centro Criterio de inclusión y criterio de exclusión Remiten a protocolo TARGIT-A. Tamaño muestral n=29. Intervención IORT (n=13). Comparador EBRT (n=16). Seguimiento Al inicio y a los 12 meses. Financiación Este subestudio se realizó sin financiación. El ensayo principal TARGIT-A fue financiado por el programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Reino Unido (HTA; proyecto ref. 07/60/49), IS RCTN34086741, NCT0098368. Conflicto interés No reportados. Nivel de evidencia (escala y puntuación) Escala ROBINS-1 (Riesgo de sesgo en los estudios de intervenciones no aleatorios) riesgo alto de sesgo.	Población N=29 Edad media: 56 años, rango (49-79) IMC: 27,3 (20,5-39,3) <u>Tumor:</u> Tamaño medio: 15 mm, rango (7-50) Localización izquierda/derecha: 13/16 Grado, 1/2/3: 1/24/4 <u>Terapia:</u> Quimioterapia: no/si: 14/15 Terapia hormonal adyuvante, no/si: 5/24 Técnica <table><tr><th></th><th>Radioterapia externa</th><th>IORT</th></tr><tr><td>Dosis</td><td>25 fracciones de 2 Gy cada una, más cinco fracciones de 2 Gy cada una, para una dosis total de 50 Gy más 10 Gy de refuerzo al lecho tumoral.</td><td>20 Gy en la superficie del aplicador equivalen a 5-6 Gy a 1 cm de profundidad desde la superficie del aplicador</td></tr></table>		Radioterapia externa	IORT	Dosis	25 fracciones de 2 Gy cada una, más cinco fracciones de 2 Gy cada una, para una dosis total de 50 Gy más 10 Gy de refuerzo al lecho tumoral.	20 Gy en la superficie del aplicador equivalen a 5-6 Gy a 1 cm de profundidad desde la superficie del aplicador	Estética <table><tr><th></th><th>Radioterapia externa</th><th>IORT</th></tr><tr><td>Cambio de color</td><td colspan="2">A los 12 meses hubo diferencias significativas en varias de las medidas de color lo que indica más "enrojecimiento" en los senos tratados de las mujeres en el grupo de EBRT en comparación con el grupo de RIO. Esta diferencia se mantuvo después de ajustar por el tamaño del tumor, el IMC y la edad (p=0,0198).</td></tr><tr><td>Simetría</td><td colspan="2">No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.</td></tr></table>		Radioterapia externa	IORT	Cambio de color	A los 12 meses hubo diferencias significativas en varias de las medidas de color lo que indica más "enrojecimiento" en los senos tratados de las mujeres en el grupo de EBRT en comparación con el grupo de RIO. Esta diferencia se mantuvo después de ajustar por el tamaño del tumor, el IMC y la edad (p=0,0198).		Simetría	No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.	
	Radioterapia externa	IORT																
Dosis	25 fracciones de 2 Gy cada una, más cinco fracciones de 2 Gy cada una, para una dosis total de 50 Gy más 10 Gy de refuerzo al lecho tumoral.	20 Gy en la superficie del aplicador equivalen a 5-6 Gy a 1 cm de profundidad desde la superficie del aplicador																
	Radioterapia externa	IORT																
Cambio de color	A los 12 meses hubo diferencias significativas en varias de las medidas de color lo que indica más "enrojecimiento" en los senos tratados de las mujeres en el grupo de EBRT en comparación con el grupo de RIO. Esta diferencia se mantuvo después de ajustar por el tamaño del tumor, el IMC y la edad (p=0,0198).																	
Simetría	No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.																	

Abreviaturas: IORT: radioterapia intraoperatoria, EBRT: radiación externa de toda la mama, RIO: radioterapia intraoperatoria.

Autor/año: Struikmans et al. (2016) (48)	Características del estudio	Características de población y técnica				Resultados seguridad/efectividad																																																																																					
Tipo de estudio Observacional. País Países Bajos. Objetivo El objetivo del estudio es comparar el grado (evaluado objetivamente) de las características de asimetría y los resultados cosméticos (derivados subjetiva y objetivamente) después de RIO con aquellos después de EBRT.	Diseño Observacional programa software reconocimiento de imágenes (fotografías) valora asimetrías vs escala de 4 puntos cubierta por médicos y pacientes. Criterio de inclusión y criterio de exclusión Inclusión: pacientes operados hace 3 años sin enfermedad recurrente, mujeres ≥ 60 años, tumor < 3cm. Consentimiento informado Tamaño de la muestra n=71. Intervención 26 RIO. Comparador 45 EBRT. Seguimiento 3 años. Financiación No informa. Conflicto de intereses Autores declaran no tener. Nivel de evidencia (escala y puntuación) Escala ROBINS-1, crítico.	Población <table><tr><th>Características del paciente, tratamiento y tumor</th><th>RIO</th><th>EBRT</th><th>p</th></tr><tr><td>N (%)</td><td>26</td><td>45</td><td></td></tr><tr><td>Edad media (rangos) años</td><td>69,3</td><td>64,3*</td><td>0,01</td></tr><tr><td>volumen medio de escisión</td><td>117,8 cc</td><td>111,7 cc</td><td>ns</td></tr><tr><td>T° seguimiento</td><td>33,3±5,1 meses</td><td>37,5±6 meses</td><td></td></tr></table> *5 pacientes del grupo de EBRT tenían menos de 60 años Los datos de toxicidad posterior a la operación fueron bajos en ambos grupos y no presentan diferencias.				Características del paciente, tratamiento y tumor	RIO	EBRT	p	N (%)	26	45		Edad media (rangos) años	69,3	64,3*	0,01	volumen medio de escisión	117,8 cc	111,7 cc	ns	T° seguimiento	33,3±5,1 meses	37,5±6 meses		RESULTADO DE COSMETICOS <table><tr><th></th><th>Excelente</th><th>Bien</th><th>Justo</th><th>Pobre</th><th>Total</th></tr><tr><td colspan="6">Software</td></tr><tr><td>RIO</td><td>1</td><td>14</td><td>11</td><td>0</td><td>26</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>0</td><td>22</td><td>17</td><td>6</td><td>45</td></tr><tr><td colspan="6">Puntuación pacientes</td></tr><tr><td>RIOa</td><td>6</td><td>16</td><td>2</td><td>1</td><td>25</td></tr><tr><td>EBRTb</td><td>13</td><td>22</td><td>7</td><td>1</td><td>43</td></tr><tr><td colspan="6">Puntuación médicos</td></tr><tr><td>RIOa</td><td>3</td><td>21</td><td>1</td><td>0</td><td>25</td></tr><tr><td>EBRT</td><td>6</td><td>26</td><td>9</td><td>33</td><td>44</td></tr></table> a: faltan datos de 1 paciente b: faltan datos de 2 pacientes Grado de concordancia entre software y paciente o médicos para los resultados cosméticos fue regular. El método subjetivo (pacientes y médicos) presentaban mejores puntuaciones. Este desacuerdo se debe a que el software raramente puntúa como “excelente”.							Excelente	Bien	Justo	Pobre	Total	Software						RIO	1	14	11	0	26	EBRT	0	22	17	6	45	Puntuación pacientes						RIOa	6	16	2	1	25	EBRTb	13	22	7	1	43	Puntuación médicos						RIOa	3	21	1	0	25	EBRT	6	26	9	33	44
Características del paciente, tratamiento y tumor	RIO	EBRT	p																																																																																								
N (%)	26	45																																																																																									
Edad media (rangos) años	69,3	64,3*	0,01																																																																																								
volumen medio de escisión	117,8 cc	111,7 cc	ns																																																																																								
T° seguimiento	33,3±5,1 meses	37,5±6 meses																																																																																									
	Excelente	Bien	Justo	Pobre	Total																																																																																						
Software																																																																																											
RIO	1	14	11	0	26																																																																																						
EBRT	0	22	17	6	45																																																																																						
Puntuación pacientes																																																																																											
RIOa	6	16	2	1	25																																																																																						
EBRTb	13	22	7	1	43																																																																																						
Puntuación médicos																																																																																											
RIOa	3	21	1	0	25																																																																																						
EBRT	6	26	9	33	44																																																																																						

Estudios Cualitativos

Autor/año Spaich et al. (2019) (46)	Características del estudio	Características de población y técnica	Resultados seguridad/efectividad										
Tipo de estudio Cualitativo. País Alemania. Objetivo El objetivo del estudio es explorar más a fondo las preferencias de los pacientes al elegir entre radioterapia intraoperatoria (RIO) y radioterapia de haz externo (EBRT).	Diseño Cualitativo. Criterio de inclusión y criterio de exclusión Inclusión: pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado. Se les muestra a las pacientes un vídeo educativo sobre la RIO y sobre la EBRT con los riesgos hipotéticos de recurrencia. Así como del procedimiento y los posibles efectos secundarios de ambas técnicas. Los pacientes también completan un cuestionario socioeconómico/demográfico y mentalidad. Consentimiento informado y aprobación ética. Tamaño de la muestra n=101 consecutivas Seguimiento Financiación No informa. Conflicto de intereses Dos autores declaran honorarios por conferencias en relación a la RIO. Nivel de evidencia (escala y puntuación) Preguntas lectura crítica CASPE. Preguntas para estudios cualitativos: 8/10.	Población edad: rango 29-89 (media 64 años). estado civil: 61% con pareja, 19% viudas, 21% sin pareja. situación laboral: 61% jubiladas, 17% trabajaban. preferencias centro: 32% especializado, 31% recomendado por un amigo. variable importante del tratamiento: 57% supervivencia global a largo plazo, 26% tolerancia al tratamiento, 11% periodo corto de tratamiento.	Resultados 91% pacientes prefieren RIO con igual riesgo entre RIO vs EBRT. 48,5% aceptan RIO sin riesgo adicional. 42,5 elegirían RIO con riesgo adicional al EBRT, este riesgo adicional medio aceptado estaba en el 1,99%. No se relacionó ninguna asociación significativa entre la aceptación del riesgo y los ítems de la encuesta (edad, estado civil, estudios, distancia al centro...).										
<table><tr><th>Riesgo medio adicional aceptado con RIO frente a EBRT</th><th>1,99%</th></tr><tr><td>Pacientes con preferencia por EBRT con riesgo adicional</td><td>9%</td></tr><tr><td>Pacientes con preferencia por RIO con riesgo adicional</td><td>42,5%</td></tr><tr><td>Pacientes con preferencia por RIO con riesgo equivalente</td><td>18,5%</td></tr><tr><td>Pacientes con preferencia por EBRT con riesgo equivalente</td><td>0%</td></tr></table>				Riesgo medio adicional aceptado con RIO frente a EBRT	1,99%	Pacientes con preferencia por EBRT con riesgo adicional	9%	Pacientes con preferencia por RIO con riesgo adicional	42,5%	Pacientes con preferencia por RIO con riesgo equivalente	18,5%	Pacientes con preferencia por EBRT con riesgo equivalente	0%
Riesgo medio adicional aceptado con RIO frente a EBRT	1,99%												
Pacientes con preferencia por EBRT con riesgo adicional	9%												
Pacientes con preferencia por RIO con riesgo adicional	42,5%												
Pacientes con preferencia por RIO con riesgo equivalente	18,5%												
Pacientes con preferencia por EBRT con riesgo equivalente	0%												

Autor/año	Características del estudio	Características de población y técnica	Resultados seguridad/efectividad																									
Corica et al. (2019) (45)																												
Tipo de estudio multicéntrico, pacientes de tres centros. Subanálisis cualitativo.	Diseño Subanálisis prospectivo cualitativo de la cohorte australiana del ensayo TARGIT-A. Cuestionario autoevaluable.	Población	Resultado de preferencias																									
País Australia.	Criterio de inclusión y criterio de exclusión Aquellos derivados del protocolo del ensayo TARGIT-A.	<table><tr><th rowspan="2">Características del paciente, tratamiento y tumor</th><th rowspan="2">Grupo 1: TARGIT-A (IORT + EBRT)</th><th colspan="2">Grupo 2: decisión pretratamiento</th></tr><tr><th>Pre</th><th>Post</th></tr><tr><td>N (%)</td><td>209</td><td>123</td><td>85</td></tr><tr><td>Edad media (rangos) años</td><td>67 (53-85)</td><td>61 (47-80)</td><td>61 (47-80)</td></tr><tr><td>Tiempo de viaje desde casa (minutos)</td><td>55 (10-1,440)</td><td>66 (10-480)</td><td>45 (10-480)</td></tr><tr><td>Tiempo desde radioterapia (meses)</td><td>34 (4-85)</td><td>no recogido</td><td>no recogido</td></tr></table>	Características del paciente, tratamiento y tumor	Grupo 1: TARGIT-A (IORT + EBRT)	Grupo 2: decisión pretratamiento		Pre	Post	N (%)	209	123	85	Edad media (rangos) años	67 (53-85)	61 (47-80)	61 (47-80)	Tiempo de viaje desde casa (minutos)	55 (10-1,440)	66 (10-480)	45 (10-480)	Tiempo desde radioterapia (meses)	34 (4-85)	no recogido	no recogido	Resultados con diferencias significativas a favor del TARGIT-RIO en 7/22 ítems: menos fatiga, mejores niveles de energía, problemas de la piel, sensibilidad mamaria, conveniencia del tratamiento, como afrontar el tratamiento, y poder hacer las cosas que quería.			
Características del paciente, tratamiento y tumor	Grupo 1: TARGIT-A (IORT + EBRT)	Grupo 2: decisión pretratamiento																										
		Pre	Post																									
N (%)	209	123	85																									
Edad media (rangos) años	67 (53-85)	61 (47-80)	61 (47-80)																									
Tiempo de viaje desde casa (minutos)	55 (10-1,440)	66 (10-480)	45 (10-480)																									
Tiempo desde radioterapia (meses)	34 (4-85)	no recogido	no recogido																									
Objetivo identificar qué riesgo adicional de recurrencia aceptarían las pacientes por los beneficios y riesgos percibidos de diferentes tratamientos de radioterapia.	Tamaño muestral n=336. Intervención Grupo TARGIT-A (n=209) (108 TARGIT_RIO y 101 EBRT). Comparador Grupo preferencia previo al tratamiento (n=123) posterior cuestionario postratamiento (n=85). Seguimiento No aplia. Financiación - Subvención para proyectos del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud (393703), - Subvención para investigadores iniciales de pequeños proyectos de la Unidad de Investigación y Evaluación del Cáncer y Cuidados Paliativos, - Subvención para proyectos del Consejo contra el Cáncer de Australia Occidental. Conflicto de intereses: - Photoelectron Corp: subvenciones y ECA de investigación a varios autores, - Carl Zeiss: patrocinó la mayor parte de los viajes en general y honorarios mensuales por consultoría a uno de los autores, en particular. Nivel de evidencia (escala y puntuación) Preguntas lectura crítica CASPE. Preguntas para estudios cualitativos: 8/10.	Los datos demográficos fueron similares en todos los grupos, aunque los pacientes del grupo 2 eran ligeramente más jóvenes, tenían más hijos dependientes y niveles más altos de educación y empleo que los participantes del grupo 1. Cuestionario 22 preguntas (puntuación: 0: ningún problema y 10 peor imaginable) Significación: p<0,01.	<table><tr><th>Riesgo aceptado para RIO</th><th>Grupo 1 RIO</th><th>Grupo 1 EBRT</th><th>Grupo 2 pre-</th><th>Grupo 2 post-</th></tr><tr><td>Alto (riesgo recurrencia 4-6%</td><td>2%</td><td>43%</td><td>15%</td><td>41%</td></tr><tr><td>Bajo (riesgo recurrencia 1-3%)</td><td>7%</td><td>20%</td><td>20%</td><td>18%</td></tr><tr><td>Equivalente (riesgos similares)</td><td>31%</td><td>26%</td><td>43%</td><td>26%</td></tr><tr><td>Nunca</td><td>60%</td><td>12%</td><td>23%</td><td>15%</td></tr></table>	Riesgo aceptado para RIO	Grupo 1 RIO	Grupo 1 EBRT	Grupo 2 pre-	Grupo 2 post-	Alto (riesgo recurrencia 4-6%	2%	43%	15%	41%	Bajo (riesgo recurrencia 1-3%)	7%	20%	20%	18%	Equivalente (riesgos similares)	31%	26%	43%	26%	Nunca	60%	12%	23%	15%
Riesgo aceptado para RIO	Grupo 1 RIO	Grupo 1 EBRT	Grupo 2 pre-	Grupo 2 post-																								
Alto (riesgo recurrencia 4-6%	2%	43%	15%	41%																								
Bajo (riesgo recurrencia 1-3%)	7%	20%	20%	18%																								
Equivalente (riesgos similares)	31%	26%	43%	26%																								
Nunca	60%	12%	23%	15%																								

Autor/año Leatherman et al. (2021) (47)	Características del estudio	Características de población y técnica				Resultados seguridad/efectividad			
Tipo de estudio Cualitativo. País EE.UU. Objetivo comparar los resultados informados por los pacientes que recibieron radioterapia intraoperatoria (RIO) y aquellos que clasificando para RIO recibieron radioterapia de haz externo (RHE) en toda la mama después de cirugía conservadora de la mama (BCS).	Diseño: Estudio cualitativo, mediante preguntas del cuestionario BREAST-Q v2 y preguntas adicionales del equip Criterio de inclusión - Mujeres de 50 años o más, - Tumores ER positivos, - Her2 negativos, - Tamaño inferior a 2 cm en imágenes preoperatorias. Criterio de exclusión - DCIS o invasivo, - Carcinoma lobulillar en la biopsia inicial. Tamaño muestral 27. Intervención • IORT (n=18). Comparador • EBRT (n=9). Seguimiento No informa. Financiación Datos no aportados. Conflicto interés Datos no aportados. Nivel de evidencia (escala y puntuación) Escala ROBINS-1 (Riesgo de sesgo en los estudios de intervenciones no aleatorios). Riesgo crítico de sesgo.	Población				ESTETICOS			
		Variable	IORT	EBRT	p valor	Variable	IORT	EBRT	p valor
		Edad (media ± DS)	67,2±7,1 años	61,9±5,2 años	*0,008	Muy molestas por la necesidad de limitar la actividad	n=2 (1,8%)	n=0 (0%)	*0,03
		Seguro médico				Tratamientos adicionales para paliar efectos adversos de la radioterapia	n=2 (7,4%)	n=6 (22,2%)	*< 0,01
		Medicare	n=15 (83%)	n=2 (22%)	*0,01	BREAST-Q Scale			
		Otros (Blue Cross Blue Shield of Kansas, Aetna, Misceláne, United Healthcare, Acension)	n=3 (17%)	n=7 (88%)		Resultados cosméticos	85,9 (SD=16,4)	70,5 (SD=26,8)	0,10
		Las diferencias por edad, raza y etnia han resultado estadísticamente no significativas				Bienestar físico (mama)	86,2 (SD=19,6)	66,4 (SD=30,9)	0,05
		Puntuaciones				Efectos adversos posoperatorios (en el momento del tratamiento)	88,2 (SD=16,6)	84,6 (SD=9,3)	0,18
		Escala 0-100 puntuaciones más altas reflejan mejor resultado tasa de respuesta 60%.				Efectos adversos posoperatorios (en el momento de la encuesta)	84,7 (SD=23,8)	82,2 (SD=28,6)	0,49
		Técnica				Distancia Media (millas)	138 ± 247	1351 ± 2783.52	*< 0,001
		No informa.				Preguntas incluidas en el BREAST-Q Versión 2.0 para Bienestar Físico: Mama.			
						En la última semana, ¿con qué frecuencia ha experimentado:	Ninguna de las veces	Algo de tiempo	Todo el tiempo
						a. ¿Dificultad para levantar o mover los brazos?	1	2	3
						b. ¿Dificultad para dormir debido a molestias en la zona de los senos?	1	2	3
						c. ¿Opresión en el área de tus senos?	1	2	3
						d. ¿Tirando el área de tus senos?	1	2	3
						m. ¿Densidad en el área de tus senos?	1	2	3
						F. ¿Compartes dolores en la zona de tus senos?	1	2	3
						gramo. ¿Sensación de dolor en el área de los senos?	1	2	3
						h. ¿Dificultad para recostarse sobre el costado del seno sometido a lumpectomía?	1	2	3
						i. ¿Hinchazón del brazo (linfedema) en el lado donde se realizó la cirugía de mama?	1	2	3

Estudios económicos

Autor (año)/Tipo de estudio/Objetivo	Características del estudio	Características del modelo económico	Resultados																																													
Eisavi et al. 2020 (49) Revisión Sistemática. País Irán. Objetivo Comparar el coste-efectividad de la radioterapia intraoperatoria con la radioterapia externa en tratamiento de cáncer de mama en estadio temprano.	Dispositivo NR. Intervención RIO con o sin EBRT posoperativa. Comparador Radioterapia completa de la mama realizada con acelerador lineal tras la cirugía conservadora de mama. Población Pacientes con el cáncer de mama operable en estadio temprano. Criterios de inclusión - Diseño: estudios de EE completos (coste-efectividad, coste-utilidad o coste-beneficio) basados en modelos o en ensayos. - Resultados: AVAC o RCEI. - Países: todos. Criterios de exclusión - EE parciales (minimización de costes, análisis de costes), artículos de revisión, comentarios (cartas al editor, editoriales), protocolos, abstractos o presentaciones a conferencias, - Estudios a texto completo publicados en idiomas distintos al inglés, - Publicaciones duplicadas. Financiación No financiado. Conflicto de interés Los autores declaran no tener conflicto de interés.	Diseño Revisión sistemática sin Metáanálisis. Se determinó que una estrategia de tratamiento era coste-efectiva si la RCEI era menor que los umbrales propios para cada país. Estudios incluidos. Número y tipo 8 estudios de coste-utilidad: 6 basados en modelos de Markov, uno con análisis basados en modelos de reembolso y uno basado en ECA. Tamaño muestral NR. Horizonte temporal 5, 10, 40 años a toda la vida. Perspectivas Tercer pagador, Sociedad. Tasas de descuento 3 - 3,5%, NR. Calidad Cinco de los cuatro estudios obtuvieron una puntuación alta en la escala de CHEERS de 24 criterios (superior a 18), uno obtuvo calidad media (superior a 12), y baja en los dos restantes (inferior a 12). La calidad general de la evidencia se calificó como moderada. Datos Los estudios utilizaron varios tipos de datos: costes médicos directos, costes indirectos no médicos, costes de cuidados, costes de intervención y otros. Como fuentes se señalan: datos de reembolsos, datos publicados de Medicare y SNS de Reino Unido, datos recopilados en el ensayo, opinión de expertos. Análisis de sensibilidad Se realizó un análisis de sensibilidad de una vía o análisis de los escenarios en 7 de los 8 estudios, en varios de ellos alterando únicamente algunos y no todos los parámetros de interés. En 4 estudios se realizó además un análisis de sensibilidad probabilístico.	A continuación, se muestran los resultados de RCEI para los estudios: <table><tr><th>Estudio</th><th>Costes increm.</th><th>AVAC increment.</th><th>RCEI</th><th>DAP</th></tr><tr><td>Alvarado, 2013, (85) (EE. UU.)</td><td>- 5 191 \$</td><td>0,0002</td><td>RIO dominante</td><td>75 000 \$</td></tr><tr><td>Deshmukh, 2017, (86) (EE. UU.)</td><td>De -8 571 a -4 438 \$</td><td>De -0,2981 a -0,1165</td><td>EBRT de 3 semanas es coste-efectivo frente a IOTR</td><td>50 000 y 100 000 \$</td></tr><tr><td>Kamensky, 2019, (87) (República Checa)</td><td>-15 199 CZK</td><td>-0,284</td><td>53 483 CZK ahorrados/ AVAC perdido No coste-efectivo</td><td>1,213 millones de coronas</td></tr><tr><td>Patel, 2017, (88) (EE.UU.)</td><td>- 10 649 \$</td><td>0,80</td><td>IOTR dominante</td><td>50 000 \$</td></tr><tr><td>Picot, 2015, (89) (Reino Unido)</td><td>- 141 £</td><td>- 0,88</td><td>1 596 £ ahorrados por AVAC perdido no coste-efectivo</td><td>20 000 £ 30 000 £</td></tr><tr><td>Shah, 2014, (90) (EE.UU.)</td><td>-10 649 a -1 547 \$</td><td>-0.04</td><td>89 234 a 108 735 \$</td><td>NR</td></tr><tr><td>Vaidya, 2017, (91) (Reino Unido)</td><td>- 825 £</td><td>0,18</td><td>RIO dominante</td><td>0.00</td></tr><tr><td>Vaidya, 2016, (74) (Reino Unido)</td><td>- 685 £</td><td>0,034</td><td>RIO oominante</td><td>20 000 £ 30 000 £</td></tr></table> Análisis de sensibilidad Los modelos resultaron ser más sensibles, entre otros, a la probabilidad de recurrencia y muerte tanto para RIO como EBRT, utilidades y ratios de recurrencia local y distante, la probabilidad de metástasis después del tratamiento, coste del tratamiento RIO y coeficiente beta del tiempo hasta la recurrencia en RIO. En 4 de los estudios los resultados del modelo fueron robustos a los análisis de sensibilidad unidireccionales y probabilísticos.	Estudio	Costes increm.	AVAC increment.	RCEI	DAP	Alvarado, 2013, (85) (EE. UU.)	- 5 191 \$	0,0002	RIO dominante	75 000 \$	Deshmukh, 2017, (86) (EE. UU.)	De -8 571 a -4 438 \$	De -0,2981 a -0,1165	EBRT de 3 semanas es coste-efectivo frente a IOTR	50 000 y 100 000 \$	Kamensky, 2019, (87) (República Checa)	-15 199 CZK	-0,284	53 483 CZK ahorrados/ AVAC perdido No coste-efectivo	1,213 millones de coronas	Patel, 2017, (88) (EE.UU.)	- 10 649 \$	0,80	IOTR dominante	50 000 \$	Picot, 2015, (89) (Reino Unido)	- 141 £	- 0,88	1 596 £ ahorrados por AVAC perdido no coste-efectivo	20 000 £ 30 000 £	Shah, 2014, (90) (EE.UU.)	-10 649 a -1 547 \$	-0.04	89 234 a 108 735 \$	NR	Vaidya, 2017, (91) (Reino Unido)	- 825 £	0,18	RIO dominante	0.00	Vaidya, 2016, (74) (Reino Unido)	- 685 £	0,034	RIO oominante	20 000 £ 30 000 £
Estudio	Costes increm.	AVAC increment.	RCEI	DAP																																												
Alvarado, 2013, (85) (EE. UU.)	- 5 191 \$	0,0002	RIO dominante	75 000 \$																																												
Deshmukh, 2017, (86) (EE. UU.)	De -8 571 a -4 438 \$	De -0,2981 a -0,1165	EBRT de 3 semanas es coste-efectivo frente a IOTR	50 000 y 100 000 \$																																												
Kamensky, 2019, (87) (República Checa)	-15 199 CZK	-0,284	53 483 CZK ahorrados/ AVAC perdido No coste-efectivo	1,213 millones de coronas																																												
Patel, 2017, (88) (EE.UU.)	- 10 649 \$	0,80	IOTR dominante	50 000 \$																																												
Picot, 2015, (89) (Reino Unido)	- 141 £	- 0,88	1 596 £ ahorrados por AVAC perdido no coste-efectivo	20 000 £ 30 000 £																																												
Shah, 2014, (90) (EE.UU.)	-10 649 a -1 547 \$	-0.04	89 234 a 108 735 \$	NR																																												
Vaidya, 2017, (91) (Reino Unido)	- 825 £	0,18	RIO dominante	0.00																																												
Vaidya, 2016, (74) (Reino Unido)	- 685 £	0,034	RIO oominante	20 000 £ 30 000 £																																												

Anexo C. Valoración del riesgo de sesgo

ECA

Las valoraciones de sesgo de los ensayos aleatorizados se realizaron mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane (RoB 2) (35, 92).

Orecchia et al. (2021) (41). Estudio ELIOT			
Ensayo controlado aleatorizado	Objetivo	Conocer la incidencia de la recurrencia de tumor de mama ipsilateral a los 5 años en pacientes tratadas con radioterapia intraoperatoria (RIO) vs la radicación de toda la mama (EBRT).	
Grupo Experimental	Comparador	RIO vs EBRT	
Variables de resultado	recurrencia		
Dominio	Preguntas	Respuesta	Comentarios
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?	Sí	
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?	PS	
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?	PN	
	Valoración de riesgo de sesgo	Bajo	
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.1. ¿los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?	Sí	Los/las profesionales que intervenían y los pacientes conocían la asignación
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?	Sí	
	2.3. Si: S/PS/Ni para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?	No	
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?	NA	
	2.5. Si: S/PS/Ni para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?	NA	
	2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?	Sí	Incidencia acumulativa de la recaída locorregional según el grupo asignado (intención de tratar)
	2.7. Si N/PN/Ni para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?	NA	
	Valoración de riesgo de sesgo	Alto	
3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?	Sí	
	3.2. Si N/PN/Ni para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?	NA	
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿Es posible que las pérdidas estén asociadas a valor real del resultado*? *Valor real del resultado (true value of the outcome): es el valor del resultado que debería medirse pero que no pudo realizarse por pérdidas de datos.	NA	
	3.4 Si: S/PS/Ni para 3.3. ¿Es probable que las pérdidas estén asociadas al valor real? *La principal diferencia es: si es posible, la evaluación sería “dudosa” y si es probable la evaluación sería evaluación sería de “riesgo alto”.	NA	
	Valoración del riesgo de sesgo	Bajo	

4) Sesgos en la medida de los resultados	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?	PN	
	4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?	Si	
	4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?	No	
	4.4 Si S/PS/Ni para 4.3 El conocimiento de la intervención recibida, ¿podría influir en la evaluación de los resultados?	NA	
	4.5. Si S/PS/Ni para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado? (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo ("algunas precauciones") de 2) conocimiento de que la que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.	NA	
	Valoración del riesgo de sesgos		Bajo
5) Sesgos en la selección de los resultados reportados	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?	PS	
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado en base a múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?	PS	
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado en base a múltiples análisis de datos disponibles?	PN	
	Valoración del riesgo de sesgos		Algunas preocupaciones
Sesgo global	Valoración global del riesgo de sesgo	Algunas preocupaciones	

Vaidya et al. (2020 y 2021) (30, 44). Estudio TARGIT			
Ensayo controlado aleatorizado	Objetivo	Conocer la importancia pronóstica de la recidiva local, resultado según subgrupos tumorales, encontrar un modelo predictivo para el uso de radioterapia externa suplementaria tras IORT y explorar una explicación de las diferencias de mortalidad encontradas por grupos aleatorizados. Determinar si la RIO adaptada al riesgo, administrada como dosis única durante la tumorectomía, puede reemplazar eficazmente la radioterapia posoperatoria de haz externo de mama entera para el cáncer de mama temprano.	
Grupo Experimental	Comparador	RIO vs EBRT	
Variables de resultado	Supervivencia libre de enfermedad local		
Dominio	Preguntas	Respuesta	Comentarios
1) Sesgo derivado del proceso de aleatorización	1.1 ¿Fue la secuencia de asignación generada de forma aleatoria?	Sí	
	1.2 ¿Fue la secuencia oculta hasta que los participantes fueron reclutados y asignados a las intervenciones?	PS	
	1.3 Las diferencias entre las características basales de los grupos ¿sugiere un problema en el proceso de aleatorización?	No	
	Valoración de riesgo de sesgo	Bajo	
2) Sesgos debidos a las desviaciones de las intervenciones establecidas	2.1. ¿los participantes conocían su intervención asignada durante el ensayo?	Sí	Los/las profesionales que intervenían y los pacientes conocían la asignación
	2.2. ¿Eran los cuidadores y los que realizan la intervención conocedores de la intervención asignada a los pacientes durante el ensayo?	Sí	
	2.3. Si: S/PS/NI para 2.1 o 2.2. ¿Se produjeron desviaciones de la intervención asignada debido al contexto experimental?	Sí	
	2.4. Si: S/PS para 2.3. ¿Estas desviaciones podrían haber afectado a los resultados?	PN	
	2.5. Si: S/PS/NI para 2.4. ¿Fueron estas desviaciones de la intervención asignada equilibradas entre los grupos?	NA	
	2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación de la intervención?	Sí	
	2.7. Si N/PN/NI para 2.6. ¿Existe un impacto potencial importante en los resultados por no analizar a los participantes en el grupo al que habían sido aleatorizados?	NA	Todos los análisis se realizaron por intención de tratar según el grupo de aleatorización
	Valoración de riesgo de sesgo	Alto	
3) Sesgos debidos a la pérdida de datos de resultado	3.1. ¿Están disponibles todos (o casi todos) los datos de los participantes aleatorizados?	No	
	3.2. Si N/PN/NI para 3.1. ¿Hay evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por la pérdida de datos?	No	
	3.3. Si N/PN/ para 3.2. ¿Es posible que las pérdidas estén asociadas a valor real del resultado*? *Valor real del resultado (<i>true value of the outcome</i>): es el valor del resultado que debería medirse pero que no pudo realizarse por pérdidas de datos.	PN	
	3.4 Si: S/PS/NI para 3.3. ¿Es probable que las pérdidas estén asociadas al valor real? *La principal diferencia es: si es posible, la evaluación sería “dudosa” y si es probable la evaluación sería evaluación sería de “riesgo alto”.	NA	
	Valoración del riesgo de sesgo	Bajo	

4) Sesgos en la medida de los resultados	4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?	PN	
	4.2 ¿La medida o evaluación del resultado pudo haber diferido dependiendo del grupo de intervención?	Si	
	4.3 ¿Los evaluadores del resultado fueron conocedores de la intervención recibida por los participantes del estudio?	No	
	4.4 Si S/PS/Ni para 4.3 El conocimiento de la intervención recibida, ¿podría influir en la evaluación de los resultados?	NA	
	4.5. Si S/PS/Ni para 4.4 ¿Es posible el conocimiento de la intervención recibida influyera en la evaluación del resultado? (Esta pregunta diferencia entre situaciones en las que 1) el conocimiento del estado de la intervención podría haber influenciado, pero no hay razón para creerlo ("algunas precauciones") de 2) conocimiento de que la que el estado de la intervención probablemente influya en la evaluación del resultado.	NA	
	Valoración del riesgo de sesgos		Bajo
5) Sesgos en la selección de los resultados reportados	5.1 Los datos que generaron este resultado ¿fueron analizados de acuerdo con el plan de análisis preliminar, anterior al desenmascaramiento de los datos del resultado?	No	
	5.2. ¿El resultado numérico fue seleccionado en base a múltiples medidas del resultado (escalas, definiciones, puntos de seguimiento, etc.) en el dominio de resultados?	No	
	5.3 ¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado en base a múltiples análisis de datos disponibles?	PN	
	Valoración del riesgo de sesgos		Algunas preocupaciones
Sesgo global	Valoración global del riesgo de sesgo	Algunas preocupaciones	

Estudios no aleatorizados

Las valoraciones de sesgo de los ensayos no aleatorizados se realizaron mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane (ROBINS-1) (36)

Estudio	Dominios previos a la intervención		Dominio en el momento de la intervención	Dominios posteriores a la intervención				Valoración GLOBAL
	Sesgo por factores de confusión	Sesgo en la selección de participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de intervenciones	Sesgo por desviaciones de las intervenciones planteadas	Sesgo por datos perdidos	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado informado	
Hashemi et al. (2021) (39)	Sí	Sí	Duda	Duda	Sí	Duda	Sí	Crítico
Sorrentino et al. (2018) (42)	Sí	Sí	No	Duda	No	No	No	Moderado
Williams et al. (2017) (43)	Sí	Sí	Duda	Sí	Duda	No	Sí	Crítico
Oliver Guillén et al. (2021) (40)	Sí	Sí	Duda	Sí	No	No	No	Moderado
Struikmans et al. (2016) (48)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Duda	Crítico
Leatherman et al. (2021) (47)	Sí	Sí	Duda	Sí	No	No	No	Moderado
Juicio de riesgo de sesgo		Interpretación						
Bajo riesgo de sesgo		El estudio es comparable a un ensayo aleatorio bien realizado con respecto a este dominio.						
Riesgo moderado de sesgo		El estudio es sólido para un estudio no aleatorio con respecto a este dominio, pero no puede considerarse comparable a un ensayo aleatorio bien realizado.						
Grave riesgo de sesgo		El estudio tiene algunos problemas importantes en este dominio.						
Riesgo crítico de sesgo		El estudio es demasiado problemático en este dominio para proporcionar alguna evidencia útil sobre los efectos de la intervención.						
Sin información (NI)		No hay información en la que basar un juicio sobre el riesgo de sesgo para este dominio.						

Estudios cualitativos

La valoración de sesgo de los estudios cualitativos se realizó mediante la herramienta CASPe del programa de lectura crítica (37)

Herramienta CASPe.	ESTUDIO	
Pregunta	Corica et al. (2019) (45)	Spaich et al. (2019) (46)
Preguntas de cribado		
1. ¿Se definieron claramente los objetivos del estudio?	Sí	Sí
2. ¿La metodología cualitativa es apropiada?	Sí. Cuestionario validado mediante comparación prospectiva	Sí
Preguntas detalladas		
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	No sé	Sí
4. ¿El reclutamiento de pacientes es apropiado para los objetivos de la investigación?	Sí	Sí
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados están dirigidas al tema de investigación?	Sí	Sí
6. ¿Se ha tenido en cuenta la relación entre el investigador y los participantes?	No sé	No sé
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	Sí. Se obtuvieron las aprobaciones éticas de investigación. Participantes dieron su consentimiento informado	Sí. Se obtuvieron las aprobaciones éticas de investigación. Participantes dieron su consentimiento informado
8. ¿El análisis de los datos fue suficientemente riguroso?	Sí	Sí
9. ¿La exposición de los resultados es clara?	Sí	Sí
10. ¿Cuán valiosa es la investigación?	No sé	No sé
Puntuación máxima /10	7/10	8/10

Estudios económicos

En base a la herramienta AMSTAR 2 (34) para valorar revisiones sistemáticas. Estudio Eisavi et al. (2022) (49)

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?		
Para sí	OPCIONAL	
☒ Población	☐ Ventana temporal de seguimiento	☒ Sí ☐ NO
☒ Intervención		
☒ Comparación		
☒ Resultado (<i>Outcome</i>)		
2. ¿La revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?		
Sí Parcial	Sí	
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:	☐ Sí ☒ SÍ PARCIAL ☐ NO
☒ Pregunta(s) de la revisión	☐ Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara,	
☒ Una estrategia de búsqueda	☒ Un plan para investigar causas de heterogeneidad	
☒ Criterios de inclusión/exclusión	☐ Justificación para cualquier desviación del protocolo	
☒ Evaluación del riesgo de sesgo		
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?		
Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:		
☐ Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o	☒ Sí ☐ NO	
☐ Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o		
☒ Explicación para incluir ambos: ECA y EINA		
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):	
☒ Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	☐ Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos	☐ Sí ☒ SÍ PARCIAL ☐ NO
☒ Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	☒ Haber buscado en registros de ensayos/ estudios	
☒ Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	☐ Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio	
	☐ Haber buscado literatura gris, si correspondiese	
	☐ Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
☒ Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o	☒ Sí ☐ NO	
☒ Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor		
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		

☒ Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o		☒ Sí
☒ Dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor		☐ NO
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
☒ Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	☐ Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	☐ Sí ☒ SÍ PARCIAL ☐ NO
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):	Para sí, también describe (TODO lo siguiente):	
☒ Poblaciones	☒ Población en detalle	☒ Sí ☐ SÍ PARCIAL ☐ NO
☒ Intervenciones	☒ Ámbito del estudio	
☒ Comparadores* (sin comparador)	☒ Marco temporal para el seguimiento	
☒ Resultados	☒ Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)	
☒ Diseños de investigación * (sin comparador)		
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) de los estudios individuales incluidos en la revisión?		
Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	☒ Sí
☒ Enmascaramiento de la asignación, y	☒ Generación de la secuencia aleatoria, y	☐ SÍ PARCIAL
☒ Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	☒ Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	☐ NO ☐ Sólo incluye EINA
Estudios de intervención no aleatorizados (EINA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	☒ Sí
☒ Sesgo de confusión, y	☒ Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y	☐ SÍ PARCIAL
☒ Sesgo de selección	☒ Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	☒ NO ☐ Sólo incluye EINA
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?		
Para sí		
☐ Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión		☐ Sí
Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica		☒ NO
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?		
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)		
Para sí:		☐ Sí ☐ NO ☒ No Meta-análisis
☐ Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y		
☐ Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e		
☐ Investigaron las causas de la heterogeneidad		
Estudios de intervención no aleatorizados (EINA)		

Para sí:		☐ Sí ☐ NO ☒ No Meta-análisis
☐ Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y		
☐ Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y		
☐ Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y		
☐ reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión		
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo (RoB) en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?		
Para sí		
☐ Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	☐ Sí	
☐ Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto	☐ NO ☒ No Meta-análisis	
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo (RoB) de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?		
Para sí		
☐ Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	☒ Sí	
☐ Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados	☐ NO	
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?		
Para sí		
☐ No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	☐ Sí	
☒ Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.	☒ NO	
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?		
Para sí		
☐ Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación	☐ Sí ☐ NO ☒ No Meta-análisis	
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?		
Para sí		
☒ Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o	☒ Sí	
☐ Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.	☐ NO	
Evaluación global: Calidad Media.		

En base a las fichas de lectura crítica (FLC) Osteba. Estudio: Eisavi et al. (2022) (49)

Descripción del estudio	Sí	No	Parcialmente	NP
Especifica el tipo de evaluación económica realizada	☒	☐	☐	☐
Revisión sistemática sin MA. Estudios incluidos realizan un análisis de coste-utilidad.				
Describe los objetivos del estudio	☒	☐	☐	☐
Comparar el coste-efectividad de la radioterapia intraoperatoria con la radioterapia de haz externo en la parada cardiaca extrahospitalaria en tratamiento de cáncer de mama en estadio temprano.				
Describe la localización y fecha de realización del estudio	☒	☐	☐	☐
La revisión se ha realizado en Irán en 2020. Los estudios incluidos se realizaron en Estados Unidos, Reino Unido y República Checa entre los años 2013 y 2019.				
Pregunta de investigación				
¿Se describe adecuadamente la población objeto de estudio?	☒	☐	☐	☐
Población adulta con cáncer de mama operable en el estadio temprano.				
¿Se describe adecuadamente la intervención objeto de estudio?	☒	☐	☐	☐
RIO con o sin EBRT posoperatoria				
¿Se describe/n adecuadamente el/los comparador/es evaluado/s?	☒	☐	☐	☐
Radioterapia completa de la mama realizada con acelerador lineal tras la cirugía conservadora de mama				
¿Se describe adecuadamente las medidas de resultado?	☒	☐	☐	☐
Razones de coste-efectividad incrementales (RCEI) y Años de vida ajustados por calidad (AVAC)				
¿La revisión sistemática se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	☒	☐	☐	☐
Método				
Indica el tipo de diseño de los estudios incluidos en la revisión	☒	☐	☐	☐
• Análisis coste-utilidad; modelización Markov • Análisis coste-utilidad; basada en ensayo				
¿Son los criterios de inclusión y exclusión adecuados para responder a la pregunta planteada?	☒	☐	☐	☐
¿La búsqueda bibliográfica es suficientemente exhaustiva y rigurosa?	☒	☐	☐	☐
¿La calidad de los estudios se evalúa de forma apropiada? Describe el método empleado para la evaluación de la calidad de los estudios	☒	☐	☐	☐
Se utiliza el método CHEERS para la evaluación de calidad de los estudios				
¿La extracción de datos se realiza de forma rigurosa?	☒	☐	☐	☐
¿La metodología de la revisión ha permitido minimizar los sesgos?	☒	☐	☐	☐
Resultados				
¿Se indica el número de estudios y de participantes incluidos en la revisión sistemática evaluada?	☒	☐	☐	☐
Se incluyen 8 estudios de coste-utilidad: Alvarado et al. Deshmukh et al. Kamensky et al. Patel et al. Picot et al. Shah et al. Vaidya et al. 2017 y Vaidya et al. 2016.				
¿Se especifican los resultados principales?	☒	☐	☐	☐
En 4 estudios (hechos en EE.UU. y REINO UNIDO) se determinó que la RIO era la opción dominante (asociada con los costes más bajos y la efectividad más alta que el comparador). En 3 estudios (EE.UU. y R. Checa) salió como la opción dominante la radioterapia convencional (RIO resultó menos costoso y menos efectivo). En el último estudio la EBRT de 3 semanas dominó a la RIO y está, a su vez dominó a la EBRT de 6 semanas.				
¿Los resultados obtenidos en la revisión son precisos?	☐	☐	☒	☐

Descripción del estudio	Sí	No	Parcialmente	NP
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	☒	☐	☐	☐
Conclusiones				
- La revisión de los 8 estudios de evaluación económica no da una respuesta definitiva a la pregunta sobre el coste-efectividad de la RIO, pero la evidencia sugiere que podría ser una alternativa coste-efectiva en el tratamiento del cáncer de mama en estado temprano al reducir los costes terapéuticos; - Las diferencias en AVAC entre las dos opciones son pequeñas.				
¿Las conclusiones están justificadas?	☐	☐	☒	☐
Conflicto de interés				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	☒	☐	☐	☐
Validez externa				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	☐	☐	☒	☐
Los estudios están hechos para la población e intervención de interés, pero a los contextos distintos del SNS español.				
RESÚMEN EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO				
Pregunta de investigación				
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	☒	☐	☐	☐
Método				
¿La metodología de la revisión ha permitido minimizar los sesgos?	☒	☐	☐	☐
Resultados				
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	☒	☐	☐	☐
Conclusiones				
¿Las conclusiones están justificadas?	☐	☐	☒	☐
Conflicto de interés				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	☒	☐	☐	☐
Validez externa				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	☐	☐	☒	☐
EVALUACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO	ALTA			

NP: no procede.

Anexo D. Perfiles de evidencia GRADE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	EBRT	RIO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Variables de efectividad												
Recurrencia lateral del tumor de mama												
5 (30, 39-42)	2 ensayos aleatorios 3 estudios no aleatorizados	muy serio _{a,b,c,d,e}	muy serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	43/2757 (1,6%)	126/2524 (5,0%)	OR 0.41 (0,18 a 0,92)	29 menos por 1000 (de 41 menos a 4 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Mortalidad global												
4 (30, 39-42)	2 ensayos aleatorios 2 estudios no aleatorizados	muy serio _{a,b,c,d,e}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	239/2534 (9,4%)	214/2384 (9,0%)	OR 1.11 (0,91 a 1,36)	9 más por 1000 (de 7 menos a 28 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Mortalidad específica por cáncer de mama												
4 (12, 30, 41, 42)	2 ensayos aleatorios 2 estudios no aleatorizados	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	100/2237 (4,5%)	112/2148 (5,2%)	OR 0.87 (0,66 a 1,15)	6 menos por 1000 (de 17 menos a 7 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Metástasis												
4 (39-42)	1 ensayos aleatorios 3 estudios no aleatorizados	muy serio _{a,b,c,d}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	72/1599 (4,5%)	52/1384 (3,8%)	OR 1.35 (0,74 a 2,46)	12 más por 1000 (de 9 menos a 50 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Variables de seguridad												
Lesiones y manifestaciones dérmicas												
4 (29, 40, 42, 51)	2 ensayos aleatorios 2 estudios no aleatorizados	serio ^{a,b,e}	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	73/2622 (2,8%)	18/2433 (0,7%)	OR 3.43 (2,04 a 5,79)	18 más por 1000 (de 8 más a 34 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Complicaciones parenquimatosas: Necrosis grasa (y/o) hematoma/seroma												
5 (29, 40, 42, 51, 52)	2 ensayos aleatorios 3 estudios no aleatorizados	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	42/2409 (1,7%)	61/2253 (2,7%)	OR 0.52 (0,34 a 0,79)	13 menos por 1000 (de 18 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	EBRT	RIO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Complicaciones parenquimatosas: Retracción mamaria o fibrosis												
2 (42, 53)	2 estudios no aleatorizados	serio ^{a,b}	serio ^{f,h}	no es serio	serio ^g	ninguno	79/300 (26,3%)	50/201 (24,9%)	OR 1.80 (0,57 a 5,67)	125 más por 1000 (de 90 menos a 404 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Complicaciones parenquimatosas: Infecciones												
2 (40, 51)	1 ensayos aleatorios 1 estudios no aleatorizados	serio ^{a,b}	serio ^h	no es serio	no es serio	ninguno	12/1938 (0,6%)	16/1881 (0,9%)	OR 0.70 (0,33 a 1,48)	3 menos por 1000 (de 6 menos a 4 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Complicaciones parenquimatosas: Cicatrización retardada o calcificaciones												
2 (51, 53)	1 ensayos aleatorios 1 estudios no aleatorizados	serio ^{a,h}	serio ^{f,h}	no es serio	serio ^g	ninguno	24/1810 (1,3%)	24/122 (19,7%)	OR 0.12 (0,00 a 13,88)	168 menos por 1000 (de -- a 576 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

Abreviaturas: CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

Explicaciones:

- a. Alto riesgo de sesgo de cegamiento de pacientes y clínicos
- b. Descripción selectiva de desenlaces de interés
- c. Algunos estudios están financiados por la industria
- d. Resultados de valoración ROBINS-1: crítico

- e. Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones
- f. Alta o moderada heterogeneidad
- g. Amplio intervalo de confianza
- h. Resultados fundamentados en solo dos estudios

Anexo E. Artículos excluidos

Cita	Causa de exclusión
Abdelsattar JM, McClain K, Afridi FG, Wen S, Cai Y, Musgrove KA, et al. Intraoperative Radiation Therapy Versus Whole Breast Radiation for Early-Stage Breast Cancer Treatment in Rural Appalachia. <i>American Surgeon</i> . 2020;86(12):1666-71.	Diseño estudio incorrecto
Abo-Madyan Y, Welzel G, Sperk E, Neumaier C, Keller A, Clausen S, et al. Single-center long-term results from the randomized phase-3 TARGIT-A trial comparing intraoperative and whole-breast radiation therapy for early breast cancer. <i>Strahlentherapie und Onkologie</i> . 2019;195(7):640-7.	Resultados erróneos
Abo-Madyan Y, Welzel G, Sperk E, Neumaier C, Keller A, Clausen S, et al. Intraoperative (IORT) versus whole-breast radiation therapy (WBRT) for early breast cancer: Single-center results from the randomized phase 3 targit-A trial. <i>International Journal of Radiation Oncology</i> . 2016;96(2 Supplement 1):E16-E7.	Congreso
Adas YG, Uyar S, Yazici O. Intra-operative partial breast irradiation versus external whole breast irradiation for early breast cancer. <i>Journal of Cancer Research and Therapeutics</i> . 2023;19(2):165-8.	Diseño de estudio incorrecto
Bargallo-Rocha, J. E.; Soto-Perez-de-Celis, E.; Pico-Guzman, F. J.; Quintero-Rodriguez, C. E.; Almog, D.; Santiago-Concha, G.; Flores-Balcazar, C. H.; Corona, J.; Vazquez-Romo, R.; Villarreal-Garza, C.; Mohar, A. The impact of the use of intraoperative radiotherapy on costs, travel time and distance for women with breast cancer in the Mexico City Metropolitan Area. <i>Journal of Surgical Oncology</i> 2017;116(6):683-689.	Económico distinto contexto
Bathily T, Borget I, del Campo ER, Rivera S, Bourgier C. Partial versus whole breast irradiation: Side effects, patient satisfaction and costs. <i>Cancer Radiother</i> . 2019;23(2):83-91.	Intervención incorrecta
Bhandari T, Babaran W, Forouzannia A, Williams V, Harness J, Carpenter M, et al. A prospective phase I comparison of toxicity and cosmesis outcomes of single-fraction IORT and hypofractionated radiotherapy with IORT boost in early-stage breast cancer. <i>Brachytherapy</i> . 2017;16(6):1232-8.e2.	Comparador erróneo
Broman K, Sun W, Zhou JM, Fridley B, Diaz R, Laronga C. Outcomes of selective whole breast irradiation following lumpectomy with intraoperative radiation therapy for hormone receptor positive breast cancer. <i>American Journal of Surgery</i> . 2019;218(4):749-54.	Diseño de estudio incorrecto
Chen Q, Qu L, He Y, Xu J, Deng Y, Zhou Q, et al. Prognosis comparison between intraoperative radiotherapy and whole-breast external beam radiotherapy for T1-2 stage breast cancer without lymph node metastasis treated with breast-conserving surgery: A case-control study after propensity score matching. <i>Frontiers in Medicine</i> . 2022;9:919406.	Diseño de estudio incorrecto
Ciabattoni A, Gregucci F, Fastner G, Cavuto S, Spera A, Drago S, et al. IOERT versus external beam electrons for boost radiotherapy in stage I/II breast cancer: 10-year results of a phase III randomized study. <i>Breast Cancer Research</i> . 2021;23(1):46.	Comparador erróneo
Coombs, N. J. Coombs, J. M. . Vaidya, U. J. Singer, J., Bulsara, M., Tobias, J. S., et al. Environmental and social benefits of the targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: data from UK TARGIT-A trial centres and two UK NHS hospitals offering TARGIT IORT. <i>BMJ Open</i> 2016 Vol. 6 Issue 5 Pages e010703	Incluido en informe de partida
Corica, T, Nowak, A. K., Saunders, C. M., Bulsara, M., Taylor, M, Vaidya, J. S, et al.. Cosmesis and Breast-Related Quality of Life Outcomes After Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer: A Substudy of the TARGIT-A Trial. <i>International Journal of Radiation Oncology*Biophysics</i> 2016, 96(1):55-64	Incluido en informe de partida
Corica T, Nowak AK, Saunders CM, Bulsara MK, Taylor M, Williams NR, et al. Cosmetic outcome as rated by patients, doctors, nurses and BCCT.core software assessed over 5 years in a subset of patients in the TARGIT-A Trial. <i>Radiation Oncology</i> . 2018;13(1):68.	Resultados erróneos
Correa, C.; Harris, E. E.; Leonardi, M. C.; Smith, B. D.; Taghian, A. G.; Thompson, A. M.; White, J.; Harris, J. R. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. <i>Practical Radiation Oncology</i> . 2017; 7(2):73-9	Guía, narrativa
De Rose F, Di Brina L, Mussari S, Ravanelli D, Magri E, Proto T, et al. WBI and IORT for breast cancer: long-term results of a large mono-institution matched-pair analysis. <i>Radiotherapy and Oncology</i> . 2022;170(Supplement 1):S1011-S2.	Congreso

Cita	Causa de exclusión
De Rose F, Mussari S, Di Brina L, Ravanelli D, Ziglio F, Menegotti L, et al. Whole Breast Irradiation Versus Intraoperative Electron Radiation Therapy for Breast Conserving Therapy: A Large Mature Single Institution Matched-Pair Evaluation of True Local Relapse, Progression Free Survival, and Overall Survival. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2023;116(4):757-69.	Diseño de estudio incorrecto
Deshmukh AA, Shirvani SM, Lal L, Swint JM, Cantor SB, Smith BD, et al. Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> . 2017;109(11).	Incluido en revisión sistemática. Utilizada para resultados económicos
Ebner F, Schramm A, Bottke D, Friedl TW, Wiegel T, Fink V, et al. Comparison of seroma production in breast conserving surgery with or without intraoperative radiotherapy as tumour bed boost. <i>Archives of Gynecology and Obstetrics</i> . 2016;294(4):861-6.	Diseño de estudio incorrecto
Elfgén C, Guth U, Gruber G, Birrer S, Bjelic-Radisic V, Fleisch M, et al. Breast-conserving surgery with intraoperative radiotherapy in recurrent breast cancer: the patient's perspective. <i>Breast Cancer</i> . 2020;27(6):1107-13.	Comparador erróneo
Escuin C, Cerrolaza M, Navarro V, Lanuza A, Campos A, Flamarique S, et al. Intraoperative Radiotherapy In Breast Cancer In Early Stages: Local Control And Toxicity. <i>Radiotherapy and Oncology</i> . 2021;161(Supplement 1):S917.	Congreso
Esmail-Akbari M, Nafissi N, Mahdavi SR, Mirzaei H, Ziyayi F, Baghani HR, et al. Pros and cons of intraoperative radiotherapy: Comparison of two clinical trials in breast cancer management. <i>International Journal of Cancer Management</i> . 2018;11(10):e68915.	Diseño de estudio incorrecto
Fadavi P, Nafissi N, Mahdavi SR, Jafarnejadi B, Javadinia SA. Outcome of hypofractionated breast irradiation and intraoperative electron boost in early breast cancer: A randomized non-inferiority clinical trial. <i>Cancer Reports</i> . 2021;4(5):e1376.	Diseño de estudio incorrecto
Falco M, Masojc B, Rolla M, Czekala A, Milchert-leszczynska M, Pietruszewska J. Accelerated Partial Breast Irradiation with Intraoperative Radiotherapy Is Effective in Luminal Breast Cancer Patients Aged 60 Years and Older. <i>Journal of Personalized Medicine</i> . 2022;12(7):1116.	Diseño de estudio incorrecto
Falco M, Masojc B, Rolla M, Czekala A, Milchert-Leszczynska M, Pietruszewska J, et al. Analysis of breast cosmetic effects 3 years after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy with and without adjuvant whole breast irradiation. <i>Breast Journal</i> . 2020;26(5):882-7.	Comparador erróneo
Falco M, Masojc B, Rolla M, Czekala A, Pietruszewska J, Rubik-Leszczynska A, et al. Risk factors for seroma evacuation in breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy. <i>Reports of Practical Oncology and Radiotherapy</i> . 2016;21(3):225-31.	Diseño de estudio incorrecto
Fan Y, Chen R, Lu Y, Lin Y, Zhang Y, Shao N, et al. The Efficacy of Low-Kilovoltage X-Rays Intraoperative Radiation as Boost for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Breast Journal</i> . 2023;2023:9035266.	Diseño de estudio incorrecto
Fastner, G.; Gaisberger, C.; Kaiser, J.; Scherer, P.; Ciabattini, A.; Petoukhova, A, et al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IORT) in breast cancer. <i>Radiotherapy and Oncology</i> . 2020; 149:150-7	Guía
Forster T, Jakel C, Akbaba S, Krug D, Krempien R, Uhl M, et al. Fatigue following radiotherapy of low-risk early breast cancer - A randomized controlled trial of intraoperative electron radiotherapy versus standard hypofractionated whole-breast radiotherapy: The COSMOPOLITAN trial (NCT03838419). <i>Radiation Oncology</i> . 2020;15(1):134.	Diseño de estudio incorrecto
Goldberg M, Bridhikitti J, Khan AJ, McGale P, Whelan TJ. A Meta-Analysis of Trials of Partial Breast Irradiation. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2023;115(1):60-72.	Diseño de estudio incorrecto
Guenzi M, Bonzano E, Corvo R, Merolla F, Pastorino A, Cavagnetto F, et al. Comparison of local recurrence among early breast cancer patients treated with electron intraoperative radiotherapy vs hypofractionated photon radiotherapy an observational study. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2018;8(JUN):207.	Diseño de estudio incorrecto
Gunay S, Kandemir O, Yilmaz BD, Akan A, Yalcin O. Comparison of Intraoperative and Postoperative Boost Radiotherapy in Terms of Local Recurrence and Cosmetic Outcomes in Patients with Early-Stage Breast Cancer. <i>Indian J Surg</i> . 2019;81(3):253-8.	Diseño de estudio incorrecto
Hadi MA, Al-Muhanna A, Arida LA, Lutfi D. Post IORT seroma complication in breast cancer surgery. <i>Journal of Radiotherapy in Practice</i> . 2022;21(1):7-13.	Distintos resultados

Cita	Causa de exclusión
Halima A, Parker S, Fane L, Sayed S, Hall EF, Obi E, et al. Five Fraction Accelerated Partial Breast Irradiation Versus Intraoperative Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. <i>Clinical Breast Cancer</i> . 2024;24(1):79-84.	Diseño de estudio incorrecto
Harness JK, Davies K, Via C, Brooks E, Zambelli-Weiner A, Shah C, et al. Meta-Analysis of Local Invasive Breast Cancer Recurrence After Electron Intraoperative Radiotherapy. <i>Annals of Surgical Oncology</i> . 2018;25(1):137-47.	Indicación incorrecta
Hashemi S, Javadi S, Akbari ME, Mirzaei HR, Mahdavi SR. Outcomes of radical and boost dose of intraoperative radiotherapy with electron and low KV X-ray based on Islamic Republic intraoperative radiotherapy (IRIORT) consensus and the external beam radiotherapy in pure ductal carcinoma in situ (DCIS) in breast. <i>International Journal of Cancer Management</i> . 2020;13(8):1-6.	Población pacientes incorrecta
Hausmann J, Budach W, Corradini S, Krug D, Jazmati D, Tamaskovics B, et al. Comparison of adverse events in partial- or whole breast radiotherapy: investigation of cosmesis, toxicities and quality of life in a meta-analysis of randomized trials. <i>Radiation Oncology</i> . 2023;18(1):181.	Diseño de estudio incorrecto
Hausmann J, Budach W, Corradini S, Krug D, Tamaskovics B, Bölke E, et al. No Difference in Overall Survival and Non-Breast Cancer Deaths after Partial Breast Radiotherapy Compared to Whole Breast Radiotherapy-A Meta-Analysis of Randomized Trials. <i>Cancers</i> . 2020;12(8):14.	Diseño de estudio incorrecto
Hausmann J, Budach W, Strnad V, Corradini S, Krug D, Schmidt L, et al. Comparing local and systemic control between partial-and whole-breast radiotherapy in low-risk breast cancer a meta-analysis of randomized trials. <i>Cancers</i> . 2021;13(12):2967.	Diseño de estudio incorrecto
He J, Chen S, Ye L, Sun Y, Dai Y, Song X, et al. Intraoperative Radiotherapy as a Tumour-Bed Boost Combined with Whole Breast Irradiation Versus Conventional Radiotherapy in Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Annals of Surgical Oncology</i> . 2023;30(13):8436-52.	Diseño de estudio incorrecto
He L, Zhou J, Qi Y, He D, Yuan C, Chang H, et al. Comparison of the Oncological Efficacy Between Intraoperative Radiotherapy With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2021;11:759903.	Diseño de estudio incorrecto
Invento A, Mirandola S, Deguidi G, Cernusco L, Mazzarotto R, Pellini F. Breast conservative surgery and whole breast radiotherapy versus breast conservative surgery and IORT: surgical opinion. <i>Minerva surgery</i> . 2022;77(2):95-100.	Diseño de estudio incorrecto
Jacobs D, Charaghvandi RK, Horeweg N, Maduro JH, Speijer G, Roeloffzen EMA, et al. Patient Reported Outcomes of Early-Stage Breast Cancer Patients after Different Radiotherapy Regimes. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2020;108(3 Supplement):e25-e6.	Congreso
Jacobs D, Mast M, Speijer G, Horeweg N, Petoukhova A, Fisscher U, et al. Comparison of local recurrence rates after two different APBI techniques, a prospective study. <i>Radiotherapy and Oncology</i> . 2020;152(Supplement 1):S500.	Congreso
Jacobs DHM, Charaghvandi RK, Horeweg N, Maduro JH, Speijer G, Roeloffzen EMA, et al. Health-related quality of life of early-stage breast cancer patients after different radiotherapy regimens. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> . 2021;189(2):387-98.	Comparador erróneo
Jacobs DHM, Horeweg N, Straver M, Roeloffzen EMA, Speijer G, Merkus J, et al. The effect of accelerated partial breast irradiation on quality of life. <i>Radiotherapy and Oncology</i> . 2018;127(Supplement 1):S78-S9.	Congreso
Jacobs DHM, Horeweg N, Straver M, Roeloffzen EMA, Speijer G, Merkus J, et al. Health-related quality of life of breast cancer patients after accelerated partial breast irradiation using intraoperative or external beam radiotherapy technique. <i>Breast</i> . 2019;46:32-9.	Comparador erróneo
Jacobs DHM, Marijnen CAM, Speijer G, Straver M, Marinelli A, Merkus J, et al. Toxicity analysis of elderly breast cancer patients using different accelerated partial breast irradiation techniques. <i>Cancer Research</i> . 2018;78(4 Supplement 1).	Congreso
Jacobs DHM, Mast ME, Horeweg N, Speijer G, Petoukhova AL, Straver M, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation Using External Beam or Intraoperative Electron Radiation Therapy: 5-Year Oncological Outcomes of a Prospective Cohort Study. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2022;113(3):570-81.	Intervención incorrecta
Jacobs DHM, Speijer G, Petoukhova AL, Roeloffzen EMA, Straver M, Marinelli A, et al. Acute toxicity of intraoperative radiotherapy and external beam-accelerated partial breast irradiation in elderly breast cancer patients. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> . 2018;169(3):549-59.	Comparador incorrecto
Key S, Miglierini, P, Dupré F, Guilbert, A. S. Lucia, R. Abgral, et al. Cosmetic Outcome and Chronic Breast Toxicity After Intraoperative Radiation Therapy (IORT) as a Single Modality or as a Boost Using the Intrabeam® Device: A Prospective Study. <i>Ann Surg Oncol</i> 2017 Vol. 24 Issue 9 Pages 2547-2555	Comparador incorrecto

Cita	Causa de exclusión
Kolberg HC, Gutberlet S, Vaidya JS, Krajewska M, Lovey G, Hoffmann O, et al. Impact of targeted intraoperative (TARGIT-IORT) tumor bed boost during breast conserving surgery for early breast cancer on breast cancer associated and non-breast cancer associated mortality and morbidity. <i>Cancer Research</i> . 2022;82(4 SUPPL).	Congreso
Kolberg HC, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, et al. Targeted intraoperative radiotherapy tumour bed boost during breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in HER2 positive and triple negative breast cancer. <i>Reviews on Recent Clinical Trials</i> . 2017;12(2):93-100.	Diseño de estudio incorrecto
Kolberg HC, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, et al. Targeted intraoperative radiotherapy tumour bed boost during breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2016;34(Supplement 15).	Congreso
Kolberg HC, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, et al. Targeted intraoperative radiotherapy tumour bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. <i>Strahlentherapie und Onkologie</i> . 2017;193(1):62-9.	Diseño de estudio incorrecto
Kolberg HC, Lovey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching P, Untch M, et al. Targeted Intraoperative Radiotherapy Tumour Bed Boost during Breast-Conserving Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy - A Subgroup Analysis of Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer. <i>Breast Care</i> . 2017;12(5):318-23.	Diseño de estudio incorrecto
Kolberg HC, Niesing H, Vaidya JS, Akpolat-Basci L, Maguz A, Hoffmann O, et al. Comparison of length and quality of life (QoL) and the side effects of therapy between breast conserving surgery with intraoperative radiotherapy (TARGIT-IORT) versus mastectomy for in-breast-recurrence of breast cancer. <i>Cancer Research</i> . 2023;83(5 Supplement).	Congreso
Korzets Y, Fyles A, Shepshelovich D, Amir E, Goldvaser H. Toxicity and clinical outcomes of partial breast irradiation compared to whole breast irradiation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> . 2019.	Diseño de estudio incorrecto
Kumar RJ, Goel A, Chan D, Heal C, Huang AJ, Lee JW. Intraoperative radiation therapy versus hypofractionated whole breast irradiation in T1N0, er positive patients. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2017;99(2 Supplement 1):E335-E6.	Conferencia
Lambaudie E, Houvenaeghel G, Ziouèche A, Knight S, Dravet F, Garbay JR, et al. Exclusive intraoperative radiotherapy for invasive breast cancer in elderly patients (>70 years): proportion of eligible patients and local recurrence-free survival. <i>BMC surgery</i> . 2016;16(1):74.	Diseño de estudio incorrecto
Lambaudie E, Houvenaeghel G, Ziouèche A, Knight S, Dravet F, Garbay JR, et al. Exclusive intraoperative radiotherapy for invasive breast cancer in elderly patients (>70 years): proportion of eligible patients and local recurrence-free survival. <i>BMC Surg</i> . 2016;16:10.	Diseño de estudio incorrecto
Lei J, Wang Y, Bi Z, Xue S, Ou B, Liu K. Intraoperative radiotherapy (IORT) versus whole-breast external beam radiotherapy (EBRT) in early stage breast cancer: results from SEER database. <i>Japanese Journal of Radiology</i> . 2020;38(1):85-92.	Diseño de estudio incorrecto
Li X, Sanz J, Argudo N, Vernet-Tomas M, Rodriguez N, Torrent L, et al. Intraoperative irradiation in breast cancer: preliminary results in 80 patients as partial breast irradiation or anticipated boost prior to hypo-fractionated whole breast irradiation. <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2022;24(5):829-35.	Diseño de estudio incorrecto
Liu J, Shi X, Niu Z, Qian C. Comparative efficacy of intraoperative radiotherapy and external boost irradiation in early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>PeerJ</i> . 2023;11:e15949.	Diseño de estudio incorrecto
Lorenzen A, Kiriazov B, DeAndrade J, Lizarraga I, Sugg S, Scott-Conner C, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer treatment in a rural community. <i>Annals of Surgical Oncology</i> . 2017;24(2 Supplement 1):262-3.	Congreso
Lorenzen AW, Kiriazov B, De Andrade JP, Lizarraga IM, Scott-Conner CE, Sugg SL, et al. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer Treatment in a Rural Community. <i>Annals of Surgical Oncology</i> . 2018;25(10):3004-10.	Diseño de estudio incorrecto
Martinez C, Hijal T, Meterissian S, Panet-Raymond V, Lambert C, Saidi A, et al. A Prospective Single Canadian Study for Targeted Intraoperative Radiotherapy (TARGIT) During Breast-Conserving Surgery for Patients with Early-Stage Breast Cancer. <i>Radiotherapy and Oncology</i> . 2022;174(Supplement 1):S41-S2.	Congreso

Cita	Causa de exclusión
Martinez C, Meterissian S, Fleischer D, Tremblay F, Meguerditchian A, Saidi A, et al. Targeted Intraoperative Radiotherapy (TARGIT) during Breast-Conserving Surgery for Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Phase II Prospective Trial. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2022;114(3 Supplement):e20.	Congreso
Martinez C, Meterissian S, Saidi A, Tremblay F, Meguerditchian AN, Fleischer D, et al. Targeted Intraoperative Radiation Therapy during Breast-Conserving Surgery for Patients with Early Stage Breast Cancer: A Phase II Single Center Prospective Trial. Advances in Radiation Oncology. 2023;8(5):101236.	Comparador incorrecto
Mast M, Jacobs D, Horeweg N, Speijer G, Petoukhova A, Straver M, et al. Five-year oncological outcomes after two different APBI techniques; a prospective cohort study. Radiotherapy and Oncology. 2022;170(Supplement 1):S721-S2.	Congreso
Mi Y, Lv P, Wang F, Li L, Zhu M, Wang Y, et al. Targeted Intraoperative Radiotherapy Is Non-inferior to Conventional External Beam Radiotherapy in Chinese Patients With Breast Cancer: A Propensity Score Matching Study. Frontiers in Oncology. 2020;10:550327.	Diseño de estudio incorrecto
Moayeri H, Esmaeil-Akbari M, Nafissi N, Mahdavi SR, Mirzaei HR, Salati A, et al. Outcomes of breast cancer (Invasive lobular and ductal carcinoma) treated with boost intraoperative electron radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy. International Journal of Cancer Management. 2019;12(1):e84850.	Diseño de estudio incorrecto
Moini N, Akbari ME, Mirzaei H, Daghighi SMH, Zayeri F, Hajizadeh N, et al. Intraoperative boost radiotherapy with 50 kV X-rays versus external radiotherapy in breast cancer: Single-center experiences. International Journal of Cancer Management. 2020;13(3):e98561.	Diseño de estudio incorrecto
Moini N, Nafissi N, Babaei E, Mirzaei H, Akbari ME. Comparing the outcome of boost dose of intraoperative radiotherapy with electron (IOERT) and low-kV X-ray (IOXRT) and external beam radiotherapy (EBRT) in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. International Journal of Cancer Management. 2019;12(8):e94547.	Diseño de estudio incorrecto
Nafissi N, Meshkati Yazd SM, Karoobi M, Mirzaei HR, Shahriarirad R, Farazmand B, et al. Postoperative cosmetic outcome of intraoperative radiotherapy in comparison to whole breast radiotherapy in early stage breast cancer; A retrospective cohort study. Breast. 2023;68(Supplement):S52-S3.	Diseño de estudio incorrecto
Nafissi N, Meshkati Yazd SM, Shahriarirad R, Zangeneh S, Ghorbani S, Farazmand B, et al. Postoperative cosmetic outcome of intraoperative radiotherapy in comparison to whole breast radiotherapy in early stage breast cancer; a retrospective cohort study. BMC Cancer. 2023;23(1):9.	Diseño de estudio incorrecto
Nafissi N, Nojomi M, Babaei E. Effects of IORT and EBRT methods on local recurrence control in breast cancer patients using Weibull regression model. Breast. 2021;56(Supplement 1):S43.	Congreso
Patas d'Illiers LB, Lafay F, Faure C, Klingler S, Pleyne E, Racadot S. Up to 5 years outcomes following intraoperative radiotherapy for early breast cancer. Translational Cancer Research. 2018;7(4):859-70.	Diseño de estudio incorrecto
Patel R, Ivanov O, Voigt J. Lifetime cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy versus external beam radiation therapy for early stage breast cancer. Cost Effectiveness and Resource Allocation. 2017;15(1):22.	Incluido en revisión sistemática utilizada para dominio económico
Ravani LV, Calomeni P, Wang M, Deng D, Speers C, Zaorsky NG, et al. Comparison of partial-breast irradiation and intraoperative radiation to whole-breast irradiation in early-stage breast cancer patients: a Kaplan-Meier-derived patient data meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment. 2024;203(1):1-12.	Diseño de estudio incorrecto
Sebai M, Almahariq M, Dilworth J, Karabon P, Kalthoff R, Kiran S, et al. National trends for intra-operative radiation therapy in favorable, early-stage breast cancer: A propensity scoring analysis of the national cancer database. Annals of Surgical Oncology. 2020;27(Supplement 2):S514.	Diseño de estudio incorrecto
Sfarad HK, Allweis TM. Postoperative Complications Following Lumpectomy With Intraoperative X-Ray Radiation Therapy: A Retrospective Comparative Study. Clinical Breast Cancer. 2024.	Diseño de estudio incorrecto
Shaitelman, S. F.; Anderson, B. M.; Arthur, D. W.; Bazan, J. G.; Bellon, J. R.; Bradfield, L.; et al. Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Practical Radiation Oncology. 2024.	GPC
Shumway DA, Corbin KS, Farah MH, Viola KE, Nayfeh T, Saadi S, et al. Partial breast irradiation compared with whole breast irradiation: a systematic review and meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2023;115(9):1011-9.	Diseño de estudio incorrecto. Revisión sistemática
Shumway DA, Corbin KS, Farah MH, Viola KE, Nayfeh T, Saadi S, et al. Partial Breast Irradiation for Breast Cancer. 2023.	Diseño de estudio incorrecto. Revisión sistemática

Cita	Causa de exclusión
Silverstein MJ, Kim B, Lin K, Lloyd S, Snyder L, Khan S, et al. Risk-Adapted Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Breast Cancer: A Novel Analysis. <i>Annals of Surgical Oncology</i> . 2023;30(10):6079-88.	Diseño de estudio incorrecto
Soto-Molina H, Escobar JUY, Sanchez-Trejo K. Economic evaluation of the mobile electron accelerator for intraoperative radiotherapy in patients with breast cancer. <i>Value in Health</i> . 2018;21(Supplement 1):S33.	Congreso
Sun MS, Liu HJ, Liu YH, Xu L, Ye JM. Intraoperative radiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy, and other factors associated with the prognosis of early breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a retrospective study from SEER database. <i>Translational Cancer Research</i> . 2020;9(11):7125-39.	Diseño de estudio incorrecto
Strnad, V.; Krug, D.; Sedlmayer, F.; Piroth, M. D.; Budach, W.; Baumann, R.; et al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. <i>Strahlenther. Onkol.</i> 2020;196(9):749-63	GPC
Vaidya A, Vaidya P, Both B, Brew-Graves C, Bulsara M, Vaidya JS. Health economics of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: A cost-effectiveness analysis in the United Kingdom. <i>BMJ Open</i> . 2017;7(8):e014944.	Incluido en revisión sistemática utilizada para el dominio económico
Vaidya JS, Bulsara M, Saunders C, Flyger H, Tobias JS, Corica T, et al. Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results from the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer. <i>JAMA Oncology</i> . 2020;6(7).	Comparador incorrecto. Pacientes incluidos en estudio posterior i
Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Coombs N, Singer J, Ebbs S, et al. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2016;96(2):259-65.	Diseño de estudio incorrecto
Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Sperk E, Massarut S, Alvarado M, et al. The TARGIT-A Randomized Trial: TARGIT-IORT Versus Whole Breast Radiation Therapy: Long-Term Local Control and Survival. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2023;115(1):77-82.	Configuración incorrecta.
Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Saunders C, et al. An international randomised controlled trial to compare TARGIT Intraoperative radiotherapy (TARGIT) with conventional postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial). <i>Health Technology Assessment</i> . 2016; 20 (73):vii-188	Pacientes incluidos en artículos posteriores
Vanoni V, Bou Selman S, Mussari S, Menegotti L, Ferro A, Caldara A, et al. EBRT vs IORT for breast conserving therapy A large mature single institution matched-pair evaluation. <i>Radiotherapy and Oncology</i> . 2016;119(Supplement 1):S547.	Congreso
Viani GA, Arruda CV, Faustino AC, De Fendi LI. Partial-breast irradiation versus whole-breast radiotherapy for early breast cancer: A systematic review and update meta-analysis. <i>Brachytherapy</i> . 2020;19(4):491-8.	Comparador incorrecto
Villaverde SMD, Yparraguirre LAL, Del Castillo Pacora R. Comparison of intraoperative radiotherapy and external radiotherapy in early breast cancer. <i>Revista Venezolana de Oncología</i> . 2022;34(2):75-92.	Diseño de estudio incorrecto
Vinante L, Vaidya J, Angela C, Mileto M, Piccoli E, Avanzo M, et al. Results from a large single institute experience of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT-IORT) as partial breast irradiation modality. <i>European Journal of Cancer</i> . 2022;175(Supplement 1):S49.	Congreso
Wang L, Sun M, Yang S, Chen Y, Li T. Intraoperative Radiotherapy Is Not a Better Alternative to Whole Breast Radiotherapy as a Therapeutic Option for Early-Stage Breast Cancer. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2021;11:737982.	Configuración incorrecta
Ward MC, Bentzen SM, Fasola CE, Khan AJ, White RL, Vicini F, et al. An Estimate of Local Failure in the TARGIT-A Trial of Pre-pathology Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2023;115(1):73-6.	Diseño de estudio incorrecto
Wenz FK. TARGIT E(lderly): Prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2016;34(Supplement 15).	Congreso
Wheeler J, Vaghefi H, Morris L, Liu F, Sparks I, Denham F, et al. Breast complications in patients who received intraoperative radiation therapy compared to other forms of radiation therapy following breast-conserving surgery. <i>Cancer Research</i> . 2021;81(4 SUPPL).	Congreso
Williams NR. Homogeneity of variance of measures associated with objective assessment of esthetic outcome after treatment with radiation therapy in early breast cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35(15 Supplement 1).	Congreso

Cita	Causa de exclusión
Wong JHD, Zaili Z, Abdul Malik R, Bustam AZ, Saad M, Jamaris S, et al. Evaluation of skin dose and skin toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy for early breast cancer. Journal of applied clinical medical physics. 2021;22(8):139-47.	Resultados incorrectos
Yang HY, Tu CW, Chen CC, Lee CY, Hsu YC. Sole adjuvant intraoperative breast radiotherapy in Taiwan: a single-center experience. Breast Cancer Research. 2021;23(1):43.	Diseño de estudio incorrecto
Zangouri V, Roshanshad A, Ranjbar A, Izadi M, Rajaeifar S, Goodarzi A, et al. Outcomes and complications of intraoperative radiotherapy versus external beam radiotherapy for early breast cancer. Cancer Reports. 2024.	Diseño de estudio incorrecto

