



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MEDICOS Y
EQUIPOS BIOMEDICOS-SDEDMYEB**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N°08-SDEDMYEB-DETS-IETSI-2019**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL EQUIPO DE RADIOTERAPIA
INTRAOPERATORIA DIRIGIDA CON RAYOS X DE BAJA DOSIS EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN ETAPA TEMPRANA**



Diciembre, 2019

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI-ESSALUD.
2. Vladimir Ernesto Santos Sanchez - Sub Gerente. Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Laura Larrea Mantilla – Equipo Técnico Evaluador. Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD

MÉDICOS REVISORES:

1. Julio Rojas Landecho – Jefe del Servicio de Radioterapia. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD
2. Luis Miranda Ovalle – Jefe del Departamento Quirúrgico Especializado. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS:

Los responsables del presente informe declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los instrumentos evaluados.



FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN:

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad del equipo de radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°08–SDEDMYEB–DETS–IETSI–2019. Lima, Perú.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APBI	Radioterapia o Irradiación mamaria parcial acelerada
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ELIOT	Equipo de Radioterapia Intraoperatoria con haz de electrones de alta energía
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration (EEUU)
GPC	Guías de Práctica Clínica
HNERM	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
HNGAI	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INCOR	Instituto Nacional Cardiovascular
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
PICO	Población, Intervención, Comparador, Outcome (desenlace)
QALY	Años de vida ajustados por calidad
RAPO	Radioterapia Adyuvante Postoperatoria
RPA	Red Prestacional Almenara
RPR	Red Prestacional Rebagliati
RTIO	Radioterapia Intraoperatoria
TARGIT	Radioterapia Intraoperatoria Dirigida con Rayos X de Baja Dosis



ÍNDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
	A. ANTECEDENTES	9
	B. ASPECTOS GENERALES	10
	C. SOBRE LA TECNOLOGÍA DE INTERÉS.....	13
	1. Principio activo o mecanismo de acción	13
	2. Clasificación de riesgo e indicaciones de uso.....	14
	3. Reportes de seguridad	14
	4. Costos	14
III.	METODOLOGÍA.....	16
	A. Diseño de estudio	16
	B. Criterios de elegibilidad	16
	C. Criterios de exclusión	16
	D. Búsqueda.....	16
IV.	RESULTADOS.....	17
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	18
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	23
	1. Guías de Práctica Clínica	23
	2. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria	32
	3. Ensayos Clínicos Aleatorizados.....	37
V.	DISCUSIÓN.....	45
VI.	CONCLUSIONES.....	50
VII.	RECOMENDACIONES.....	52
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
IX.	ANEXO 1.....	58



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de mama es la causa más común de cáncer en mujeres de todo el mundo y continúa siendo la principal causa de mortalidad por cáncer en la población femenina. Una gran proporción de pacientes con cáncer de mama son diagnosticadas en etapas tempranas. De acuerdo con la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) el cáncer de mama en etapas tempranas comprende los estadios I (IA y IB), IIA y IIB (T2N1M0).
- Actualmente el estándar de práctica clínica para el tratamiento de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en etapas tempranas consiste en realizar la cirugía conservadora de mama seguida de la administración de radioterapia adyuvante post-operatoria (RAPO) con el objetivo de prevenir la recurrencia del cáncer.
- Respecto a la RAPO, el estándar de práctica clínica consiste en administrar irradiación mamaria completa después que la herida quirúrgica haya sanado completamente. Los esquemas de RAPO con irradiación mamaria completa consisten tradicionalmente en administrar una dosis de radiación total de 46-50 Gy fraccionada en dosis diarias por un periodo de cinco a seis semanas. No obstante, es actualmente aceptado y recomendado ofrecer esquemas de RAPO con irradiación mamaria completa en esquemas "hipofraccionados" con una dosis de radiación total entre 40-42.5 Gy aumentando ligeramente la dosis diaria consiguiendo así que el periodo de tratamiento se reduzca a tres semanas.
- A pesar de ello, han surgido en los últimos años novedosas modalidades de RAPO con la finalidad de acortar aún más los esquemas de radioterapia. Así, existen actualmente esquemas de radioterapia mamaria parcial acelerada (APBI, por sus siglas en inglés). Estos esquemas aplican la radiación únicamente a una parte de la mama (generalmente el lecho tumoral) con haz externo o con braquiterapia reduciendo así el periodo de tratamiento a cinco días. A la fecha, la evidencia que sustenta el uso de estos esquemas de APBI no es tan vasta como la que sustenta la RAPO con irradiación mamaria parcial. Sin embargo, los esquemas de APBI con haz externo o con braquiterapia se encuentran indicados en las guías de práctica clínica (GPC) para uso en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas cuidadosamente seleccionadas sobre criterios clínicos y anatomopatológicos que indiquen muy bajo riesgo de recurrencia.
- En EsSalud, la oferta de radioterapia para las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en etapas tempranas que son sometidas a cirugía conservadora de mama incluye todas las alternativas basadas en evidencia anteriormente descritas (RAPO con irradiación mamaria total y APBI con haz externo o braquiterapia). Por ejemplo, el HNERM cuenta con aceleradores lineales y con un equipo de braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis que funciona con isótopos de Iridio 192.
- Con todo esto, médicos especialistas de las Redes Prestacionales Almenara (RPA) y Rebagliati (RPR) han solicitado al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la evaluación del equipo de radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT, por sus siglas en inglés) como una alternativa a las modalidades de radioterapia que se encuentran actualmente disponibles en la institución.



- La radioterapia con el equipo TARGIT es una novedosa modalidad de APBI que a diferencia de la RAPO con irradiación mamaria completa o la APBI con haz externo o braquiterapia permite administrar la radioterapia adyuvante en una sola sesión durante la cirugía conservadora de mama inmediatamente después de realizar la escisión del tumor.
- La solicitud de las RPA y RPR se justifica principalmente en las dificultades logísticas para la administración de la RAPO en sus diferentes modalidades. Como ejemplos podemos citar: la ausencia de un servicio de radioterapia en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) por lo cual la oferta de RAPO es tercerizada, o la saturación del servicio de radioterapia del HNERM el cual es utilizado para administrar radioterapia a pacientes con diferentes patologías oncológicas produciendo listas de espera para acceder a estos tratamientos. De manera adicional, los médicos especialistas de ambas redes mencionaron el inconveniente de algunas pacientes para ser adherentes al régimen de RAPO debido a dificultades de transporte asociadas con la distancia de sus domicilios a los centros de atención.
- De esta manera, para responder a las solicitudes de las RPA y RPR, el IETSI ha desarrollado el presente dictamen preliminar producto de una evaluación de la eficacia y seguridad del equipo TARGIT. Después de realizar una búsqueda bibliográfica y una selección sistemática de la evidencia, se han incluido tres GPC, dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que respondieron a la pregunta PICO.
- Las tres GPC incluidas corresponden a las publicaciones más recientes de *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *American Society for Radiation Oncology (ASTRO)*. Por un lado, la NCCN no menciona dentro de los lineamientos para radioterapia el uso del equipo TARGIT. Las alternativas recomendadas por la NCCN para pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas sometidas a cirugía conservadora de mama son: RAPO con irradiación mamaria completa (de preferencia el esquema hipofraccionado de tres semanas de duración), APBI con haz externo o braquiterapia en pacientes seleccionadas de acuerdo con los criterios de las últimas guías ASTRO, y, omisión de radioterapia en pacientes adultas mayores de 70 años o más al momento del diagnóstico cuidadosamente seleccionadas.
- Por otro lado, NICE y ASTRO, no recomiendan la implementación generalizada del equipo TARGIT como alternativa terapéutica para la población de interés. Estas dos GPC sustentan sus recomendaciones en el único ECA que ha evaluado el perfil de eficacia del equipo TARGIT frente al estándar de oro que es la RAPO con irradiación mamaria completa (el estudio TARGIT-A). Este ECA ha sido incluido en el presente dictamen preliminar y será descrito al detalle en párrafos posteriores. Brevemente, tanto NICE como ASTRO han señalado que el ECA TARGIT-A posee importantes limitaciones que disminuyen drásticamente la confianza en sus resultados. Dentro de las principales críticas mencionadas se puede citar: la prematuridad de la data, el mal uso de los márgenes de no-inferioridad y la incertidumbre acerca de la eficacia clínica de TARGIT frente a RAPO en términos de recurrencia local del cáncer. De esta manera, tanto NICE como ASTRO autorizan el uso de los equipos TARGIT únicamente en el contexto de investigación clínica y bajo estricta supervisión de los organismos competentes. En cuanto a las alternativas de radioterapia recomendadas por estas GPC, los lineamientos

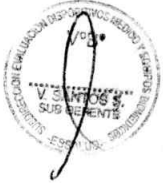


coinciden con aquellos propuestos por la NCCN: ofrecer RAPO con irradiación mamaria completa (con esquemas hipofraccionados) y APBI con haz externo o braquiterapia en pacientes cuidadosamente seleccionadas con muy bajo riesgo de recurrencia local.

- Las dos ETS incluidas presentan resultados discordantes. La primera corresponde a un análisis de costo-efectividad realizado por la empresa fabricante del equipo TARGIT la cual concluyó que este equipo se encontró asociado a menores costos y ganó 0.18 QALYs más que la RAPO con irradiación mamaria completa. La segunda ETS corresponde a una revisión sistemática de eficacia clínica y costo-efectividad, así como el desarrollo de un modelo analítico de decisión de costo-utilidad. Esta segunda ETS fue realizada por investigadores del NIHR del Reino Unido (una entidad gubernamental financiadora de tecnologías sanitarias) y concluyó que existe incertidumbre acerca del perfil de eficacia del equipo TARGIT y que esta tecnología se encontró asociada a menores costos, pero fue menos costo-efectiva que la RAPO con irradiación mamaria completa debido a que estuvo asociada con menos QALYs ganados.
- Los parámetros clínicos utilizados para informar ambas ETS fueron obtenidos de un único ECA que evalúa la eficacia del equipo TARGIT frente a RAPO con irradiación mamaria completa (el estudio TARGIT-A). Así, ambas ETS se encuentran sujetas a incertidumbre debido a que los parámetros de progresión de enfermedad fueron obtenidos de este único ECA disponible el cual posee importantes limitaciones que disminuyen la confianza en sus resultados y que serán descritas en párrafos posteriores. Además, ambas ETS fueron realizadas en el contexto de salud del Reino Unido por lo que los parámetros económicos utilizados en sus análisis no pueden ser extrapolados fácilmente a otros contextos internacionales como el de EsSalud.
- La evidencia de mayor calidad disponible a la fecha se encuentra en un único ECA, el estudio TARGIT-A, estudio sobre el cual se basan las GPC, ETS y otros análisis publicados en la literatura científica. Se trata de un ensayo pivotal no-ciego y con un diseño de no-inferioridad cuyo desenlace primario fue la recurrencia local del cáncer de mama (reportada como la diferencia absoluta de las tasas de ocurrencia de recurrencia local entre los brazos del estudio, es decir, TARGIT frente a RAPO con irradiación mamaria completa).
- Brevemente, este estudio reportó que el equipo TARGIT demostró ser no-inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa en términos de recurrencia local del cáncer. No obstante, las severas limitaciones observadas en este estudio hacen que sus resultados y conclusiones sean cuestionadas. Entre ellas se puede mencionar que los autores no reportaron el intervalo de confianza del estimado de la diferencia absoluta de las tasas de recurrencia local. Cuando se obtuvo el intervalo de confianza, se observó que el límite superior sobrepasaba el margen de no-inferioridad preestablecido. Por lo tanto, el equipo TARGIT no fue no-inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa.
- Por otro lado, los estimados presentados en los resultados fueron reportados a los cinco años de seguimiento, sin embargo, la mediana de seguimiento del estudio fue de dos años cinco meses y se observó que la minoría de las pacientes habían completado el seguimiento a cinco años. De este modo, realizar estimaciones a los cinco años cuando tan solo una minoría de pacientes han completado efectivamente el seguimiento puede llevar a resultados y conclusiones que no sean

recurrencia local por lo que no se esperaría que se presente recurrencia antes de los cinco años de seguimiento, subestimando así los riesgos.

- Además, en este ECA, las pacientes aleatorizadas al equipo TARGIT quienes tuvieron anatomopatología post-operatoria consistente con "alto riesgo" de recurrencia recibieron además RAPO con irradiación mamaria completa, obscureciendo cualquier diferencia de recurrencia entre las tecnologías comparadas.
- Debido a las limitaciones de la evidencia actualmente disponible a la fecha sobre el equipo TARGIT, no se puede afirmar que esta tecnología sea una alternativa no-inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa. Por ello, existe una real posibilidad de que su perfil de eficacia clínica sea inferior a la terapia estándar y que, por ello, exista una marcada incertidumbre acerca de su beneficio clínico neto. Por lo tanto, al momento, no se puede recomendar su uso como una alternativa terapéutica para las pacientes adultas con cáncer de mama en etapas tempranas.
- Por otro lado, es importante notar que la institución actualmente cuenta con alternativas para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama en etapas tempranas que se encuentran en consonancia con lo recomendado por las GPC internacionales más recientemente publicadas.
- Así, con la evidencia disponible a la fecha sobre el equipo TARGIT, y considerando su alto costo (de implementación y mantenimiento), al momento, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para el contexto de un sistema público como EsSalud, siendo que es altamente incierto que exista, a vista de la evidencia científica al momento disponible, un beneficio clínico neto de esta tecnología en comparación con la RAPO con irradiación mamaria completa (en esquema convencional o hipofraccionado) actualmente disponible en la Institución.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso del equipo de radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis al catálogo de bienes de EsSalud.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

En cumplimiento con la DIRECTIVA N°01-IETSI-ESSALUD-2018 los doctores María del Rosario Cueva Pérez de la Red Prestacional Almenara (RPA) y Julio Rojas Landecho de la Red Prestacional Rebagliati (RPR) solicitan, mediante CARTA N°3145 – GRPA – ESSALUD – 2019 y CARTA N°950-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2019, al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la elaboración del Equipo de Radioterapia Intraoperatoria (RTIO) en el catálogo de bienes de EsSalud para su uso en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de formular la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica conjunta con los representantes de la RPA y RPR, y los representantes del equipo técnico del IETSI el 11 de octubre del 2019. En dicha reunión se delinearón los componentes de la pregunta PICO con los objetivos de poder satisfacer la necesidad de las pacientes con cáncer de mama temprano y de disminuir el riesgo de sesgo de selección de la evidencia científica que será incluida en el presente documento. Así, la pregunta PICO quedó formulada de la siguiente manera:

P	Pacientes adultas con cáncer de mama en etapa temprana
I	Cirugía conservadora de mama + Radioterapia intraoperatoria
C	Cirugía conservadora de mama + Radioterapia externa
O	<u>Eficacia:</u> sobrevida global, recurrencia local o regional, calidad de vida <u>Seguridad:</u> toxicidad

TABLA 1. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI, la RPA y la RPR. P=población, I=intervención, C=comparador, O= "outcome" o desenlace.

Después de haber realizado una búsqueda bibliográfica preliminar, se constató que la evidencia científica encontrada que evalúa el equipo de radioterapia intraoperatoria comprendía dos tipos de equipos médicos: un equipo de radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT, por sus siglas en inglés) y un equipo de radioterapia intraoperatoria con haz de electrones de alta energía (ELIOT, por sus siglas en inglés). Se evidenció que estos equipos son tecnologías distintas con relación a la técnica de radiación que utilizan y otras características:

Característica	TARGIT	ELIOT
Tipo de radiación	Rayos X (fotones)	Electrones
Aplicador	Esférico de 1.5-5cm de diámetro	Cilíndrico de 4-8cm de diámetro
Energía	50kV	4-12 MeV
Tiempo de radiación por sesión	20-45 minutos	3-5 minutos
Marca Comercial	INTRABEAM	Novac7

TABLA 2. Comparación entre los equipos de radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis y el equipo de radioterapia intraoperatoria con haz de electrones de alta energía.

En consecuencia, se revisaron nuevamente los expedientes de solicitud enviados por las RPA y RPR. Se constató que el requerimiento de ambas redes consignado en la CARTA N°3145 – GRPA – ESSALUD – 2019 y CARTA N°950-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2019 respectivamente, fue consignado como “Equipo de Radioterapia Intraoperatoria” lo cual es un término muy general y podría dirigirse a cualquiera de los equipos antes mencionados. Sin embargo, el material suplementario anexo a ambas solicitudes hace referencia exclusivamente al equipo de radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT).

Ante ello, se modificó la pregunta PICO (TABLA 1) para retener únicamente los estudios que evalúen la tecnología de interés solicitada. De esta manera, la nueva pregunta PICO propuesta quedaría formulada de la siguiente manera:

P	Pacientes adultas con cáncer de mama en etapa temprana
I	Cirugía conservadora de mama + Radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis
C	Cirugía conservadora de mama + Radioterapia adyuvante post-operatoria con radiación externa o interna (irradiación mamaria completa o parcial)
O	<u>Eficacia:</u> sobrevida global, recurrencia local o regional, calidad de vida <u>Seguridad:</u> toxicidad

TABLA 3. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI, la RPA y la RPR. P=población, I=intervención, C=comparador, O= “outcome” o desenlace.

La nueva pregunta PICO modifica lo concerniente a la intervención (I) y al comparador (C). La modificación al comparador toma en cuenta las distintas modalidades de radioterapia adyuvante post-operatoria que se encuentran disponibles actualmente en EsSalud y que serían el estándar de tratamiento ofrecido contra el cual la tecnología propuesta será evaluada en términos de eficacia y seguridad.

B. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial, el cáncer de mama es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres. En los Estados Unidos, el cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado y es la segunda causa más común de muerte por cáncer en la población femenina. (Siegel, Miller, and Jemal 2019). En todo el territorio de las Américas, cada año se producen más de 462.000 casos nuevos y casi 100.000 muertes por cáncer de mama. En el 2018 se registraron 199,734 nuevos casos de cáncer de mama entre la población femenina en América Latina, los cuales representaron el 27.4% de todos los nuevos casos de cáncer¹.

En el Perú, la incidencia anual de cáncer de mama es de 28 casos por 100,000 habitantes y la tasa de mortalidad anual es de 8.5 casos por 100, 000 habitantes². En el año 2018 esta enfermedad fue el segundo cáncer más frecuente en el país y la primera

¹ GLOBOCAN 2018 (IARC), disponible en: <http://gco.iarc.fr/>

² MINSA - Documento Técnico: “Plan Nacional para la Prevención y Control de Cáncer de Mama en el Perú (2017- 2021)”, disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>

causa de cáncer en las mujeres peruanas, registrándose 6,985 casos nuevos de cáncer de mama y 1,858 muertes atribuibles a esta enfermedad (Bray et al. 2018).

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario y abarca las áreas de cirugía oncológica, radioterapia y la oncología médica. El tipo de tratamiento a recibir depende del estadio en el cual se encuentra la enfermedad (Kesson et al. 2012). Así, para fines de tratamiento, el cáncer de mama se caracteriza mediante el sistema TNM (tumor, nódulo linfático y metástasis) (American Joint Committee on Cancer 2017).

De acuerdo con la solicitud enviada por las RPA y RPR, el presente dictamen preliminar tendrá como población de interés aquellas pacientes con cáncer de mama en etapa temprana. La octava edición del Manual de Estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) considera que el cáncer de mama no metastásico comprende:

- Etapa temprana: pacientes con estadio I (IA y IB), IIA o un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio IIB (T2N1M0)³
- Localmente avanzado: incluye un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio IIB (T3N0M0) y pacientes con enfermedad en estadio IIIA y IIIC.

Por lo tanto, se tiene que la población de interés se circunscribe a aquellas pacientes con cáncer de mama en estadios I (IA y IB), IIA y IIB (T2N1M0) que para fines prácticos se ha llamado "cáncer de mama en etapa temprana" (TABLA2).

En cuanto al tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana, la evidencia científica señala que el tratamiento estándar es la cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia adyuvante post-operatoria (Kaufmann et al. 2010). Anteriormente, todos los cánceres de mama eran tratados con mastectomía (extirpación quirúrgica de la mama), sin embargo, la tendencia actual es preservar la mama en la medida de lo posible. Los objetivos de la cirugía conservadora de mama son proporcionar una sobrevida global equivalente a la de la mastectomía, una mama cosméticamente aceptable y lograr una baja tasa de recurrencia local en el seno tratado (van Dongen et al. 2000; Simone et al. 2012). El objetivo de la radioterapia adyuvante post-operatoria (RAPO), es la de erradicar cualquier depósito de tumor remanente que haya quedado después de la cirugía. Al hacerlo, se reduce la recurrencia local del tumor y se mejora la sobrevida global del cáncer de mama (Bartelink et al. 2001; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2011).

La RAPO después de la cirugía conservadora ha demostrado con evidencia científica reducir la recurrencia local del cáncer y mejorar la sobrevida global (Fisher et al. 2002; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2011). Un prospectivo de cohorte de más de 1,800 pacientes con cáncer de mama en estadios I y II realizó un seguimiento a 20 años para evaluar tasas de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama encontrando que dichos desenlaces tuvieron una menor ocurrencia en pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama más RAPO en comparación con pacientes sometidas a mastectomía o a cirugía conservadora sin RAPO. Posteriormente, un meta-análisis de datos individuales de más de 10,000 pacientes con cáncer de mama en etapa temprana (según AJCC) provenientes de 17 ensayos clínicos

³ El estadio IA corresponde a T1N0M0, el estadio IB comprende T0N1miM0 y T1N1miM0, el estadio IIA comprende T0N1M0, T1N1M0 y T2N0M0, el estadio IIB comprende T2N1M0 y T3N0M0. Fuente: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastMedium.pdf>

aleatorizados (ECAs) mostró que la cirugía conservadora de mama más RAPO redujo a la mitad el riesgo de recurrencia de cáncer a los 10 años y redujo significativamente en 4% el riesgo de mortalidad por cáncer de mama a los 15 años comparado con cirugía conservadora de mama sin RAPO (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2011).

La RAPO se realiza después de la cirugía conservadora de mama y puede adoptar diferentes modalidades dependiendo de cada paciente:

- Radioterapia de haz externo en toda la mama o irradiación mamaria completa: consiste en una radiación externa a toda la mama con dosis de 1.8 a 2.0 Gy diarias por un periodo de cinco a seis semanas (dosis total de 45 a 50 Gy). Existen alternativas a este régimen como por ejemplo la radioterapia hipofraccionada que consiste en repartir una dosis total de 40 a 42.5 Gy en 15 o 16 fracciones durante un tiempo de tres semanas. Algunos ECAs han mostrado que los tratamientos cortos tienen una eficacia similar a los tratamientos largos para prevenir la recurrencia del cáncer y son seguros (Whelan et al. 2010).
- Irradiación mamaria parcial acelerada (APBI, por sus siglas en inglés): consiste en dirigir la radioterapia a la zona que rodea el sitio donde se extrajo el tumor (la cual tiene el riesgo más alto de contener células cancerosas residuales). Debido a que la radioterapia se realiza en una zona más pequeña y no en toda la mama, el periodo de tratamiento es usualmente de cinco días. Algunos estudios han reportado que la APBI tendría un perfil de eficacia similar a la radioterapia de haz externo en toda la mama (Polgár et al. 2013). La APBI se puede realizar de dos formas (Strnad et al. 2011):
 - Radioterapia interna de la mama (también llamada braquiterapia): en la cual se colocan dispositivos y una fuente radioactiva dentro del seno.
 - Radioterapia de haz externo.

Actualmente EsSalud atiende una gran cantidad de pacientes con cáncer de mama. Por ejemplo, en el año 2018 se diagnosticaron 350 casos nuevos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI)⁴. En lo concerniente al tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana, en EsSalud se realiza la cirugía conservadora de mama más RAPO. En cuanto a la oferta de radioterapia, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) existe un servicio de radioterapia para ofrecer RAPO (irradiación mamaria completa y parcial). El HNERM cuenta con aceleradores lineales para ofrecer radioterapia de haz externo (radiación mamaria completa y radiación mamaria parcial) y también cuenta con un equipo de braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis⁵ para administrar APBI con radioterapia interna mediante isótopos de Iridio¹⁹² el cual es transportado mediante catéteres que van conectados desde el equipo hacia la mama de la paciente. Por otro lado, en el HNGAI se realiza la cirugía conservadora de mama, pero al no contar con un servicio de radioterapia, la RAPO es tercerizada.

Con todo esto, los médicos especialistas de la RPA y RPR han solicitado al IETSI la evaluación del Equipo de Radioterapia Intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis

⁴ Fuente: ESSALUD, disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/essalud-almenara-advierde-sobre-incremento-de-cancer-de-mama/>

⁵ Fuente: ESSALUD, disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/paciente-con-cancer-de-mama-es-sometida-a-exitoso-tratamiento-con-tecnica-tridimensional/>

(TARGIT, por sus siglas en inglés) como una alternativa a la RAPO debido a que existen dificultades logísticas para la administración de la RAPO en la institución, como por ejemplo: la ausencia de un servicio de radioterapia en el HNGAI, la saturación del servicio de radioterapia del HNERM el cual es utilizado para la radioterapia de diferentes patologías oncológicas produciendo listas de espera para acceder a estos tratamientos, y el inconveniente de algunas pacientes para ser adherentes al régimen de RAPO, pues el esquema de tratamiento indica que deben venir diariamente por periodos tan cortos como cinco días o tan largos como cinco semanas lo cual se torna difícil para las que viven lejos del centro de referencia o las adultas mayores. Ante esto, los especialistas de la RPA y RPR proponen la adquisición del TARGIT el cual permitiría a la paciente recibir toda la radioterapia en una sola sesión durante la cirugía conservadora de mama una vez realizada la exéresis del tumor.

En respuesta a la solicitud hecha por la RPA y RPA, y en cumplimiento la DIRECTIVA N°01-IETSI-ESSALUD-2018, el IETSI ha dispuesto realizar la evaluación del equipo TARGIT en términos de eficacia y seguridad para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana sometidas a cirugía conservadora de mama.

C. SOBRE LA TECNOLOGÍA DE INTERÉS

1. Principio activo o mecanismo de acción

La radioterapia intraoperatoria es una forma de radiación parcial de la mama acelerada (APBI, por sus siglas en inglés). Existen en la actualidad dos modalidades para realizar este tipo de radioterapia: radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT, por sus siglas en inglés) y radioterapia intraoperatoria con haz de electrones de alta energía (ELIOT, por sus siglas en inglés). El presente documento se centra en la evaluación del equipo de TARGIT.

El equipo TARGIT, a diferencia de la radioterapia adyuvante post-operatoria, se realiza durante la intervención quirúrgica de lumpectomía inmediatamente después que el tumor es removido directamente al tejido expuesto mediante un aplicador especial. Se estima que este procedimiento extiende el tiempo de cirugía alrededor de 30 a 45 minutos. El equipo TARGIT proporciona una fuente de energía de 50 kV con un aplicador esférico de entre 1,5 cm y 5,0 cm de diámetro. El aplicador se une al lecho tumoral para que el tejido mamario en riesgo de recurrencia local reciba la dosis prescrita mientras se protegen la piel y las estructuras más profundas.

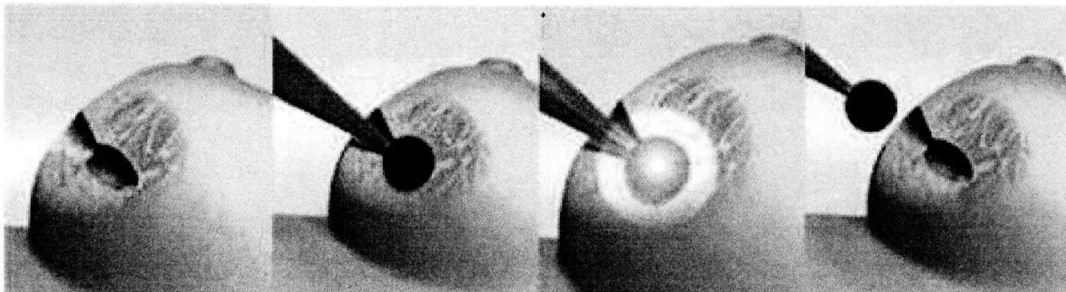


IMAGEN 1. Radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT). Fuente: Oncology Systems Limited (2016)

2. Clasificación de riesgo e indicaciones de uso

El equipo TARGIT se encuentra aprobado para su comercialización en los Estados Unidos, desde abril del 2005 a través del proceso 510(k) con la indicación de uso de "terapia de radiación"⁶ siendo catalogado como un equipo médico con riesgo de clase II⁷. Por otro lado, el equipo TARGIT ha recibido Conformité Européenne (CE), es decir, autorización para comercialización en Europa en 1999 para uso en radioterapia.

En el Perú, el equipo TARGIT se encuentra aprobado para comercialización por DIGEMID y cuenta con registro sanitario DBC0636E aprobado en octubre del 2018 y vigente hasta octubre del 2023. Este equipo médico es catalogado como clase III (de alto riesgo).

3. Reportes de seguridad

Desde su aprobación por la FDA en el 2005, a la fecha, se han registrado nueve reportes de mal funcionamiento del equipo TARGIT (así como de sus aplicadores) en la plataforma MAUDE de la FDA. Los problemas más frecuentemente notificados fueron incapacidad para iniciar el tratamiento de radioterapia, tratamiento incompleto, entre otros errores que conllevaron a abortar la radioterapia intraoperatoria y administrar en algunos casos, radioterapia adyuvante post-operatoria. No se reportaron eventos adversos que afectaran a las pacientes como producto de estos episodios de malfuncionamiento.

4. Costos

El equipo TARGIT es fabricado por la empresa CARL ZEISS MEDITEC AG (Alemania) y es comercializado en el Perú por la empresa Droguería Genelectric S.A. De acuerdo con la información presentada por la Red Prestacional Almenara, el número de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana elegibles para tratamiento con radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis es de 100 casos anuales.

Con la información de costos proporcionada por las Redes Prestacionales Almenara y Rebagliati, y la información de la demanda de la Red Almenara se obtuvieron los siguientes estimados.

Costo del equipo	Demanda anual existente	Capacidad de producción del equipo	Porcentaje de uso	Porcentaje de cobertura
1,550,000.00 dólares americanos	100 pacientes	200 pacientes	50%	100%

TABLA 4. Estimación de costos de adquisición del equipo TARGIT, porcentaje de uso y porcentaje de cobertura de acuerdo con la información brindada por la Red Prestacional Almenara.

⁶ https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/K051055.pdf

⁷ La FDA clasifica los dispositivos médicos en 3 grupos. Clase I o "bajo riesgo de enfermedad o lesión", Clase II o "riesgo moderado" y Clase III o "aquellos dispositivos que sustentan la vida humana o son de importancia sustancial en prevenir el deterioro de la salud o presentan un riesgo potencial de enfermedad o lesión". <https://www.fda.gov/medical-devices/device-approvals-denials-and-clearances/pma-approvals#search>

El costo del equipo TARGIT incluye un set de ocho aplicadores esféricos, cada uno de los cuales necesitará ser reemplazado a un costo de aproximadamente 4,100 dólares americanos por aplicador después de haber administrado 100 tratamientos (Picot et al. 2015). Además, el costo del equipo TARGIT incluye un año de garantía, que incluye la calibración del generador de rayos X (que debe ser calibrado cada año). Posteriormente, el costo por cada año de extensión de la garantía es de 135,000.00 dólares americanos, lo que incluye: calibración anual del generador de rayos X, calibración bianual del electrómetro y las cámaras de ionización, repuestos y reemplazo en caso de avería⁸.

En resumen, el costo de adquisición del equipo TARGIT es de 1,550,000.00 dólares americanos, el costo de mantenimiento anual a partir del segundo año es de 135,000.00 americanos y el costo de reemplazo de un aplicador esférico después de 100 tratamientos (se estima aproximadamente un año tomando como ejemplo la casuística del HNGAI) es de 4,100 dólares americanos. En consecuencia, además del costo de adquisición, los costos anuales adicionales para mantener el equipo TARGIT ascienden a 139,100.00 dólares americanos.

Las estimaciones de costos corresponden a un único equipo TARGIT, siendo que este equipo es actualmente solicitado por dos redes prestacionales de EsSalud, los costos de inversión se duplicarían.



⁸ Proforma de venta N°031-2019/GE emitida al HNGAI con fecha mayo del 2019

III. METODOLOGÍA

A. DISEÑO DE ESTUDIO:

El presente documento es la producción de una evaluación de tecnología sanitaria basada en la síntesis y evaluación de la evidencia disponible a la fecha (noviembre 2019) más relevante al contexto de EsSalud.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

La evidencia incluida en este documento de ETS se encuentra organizada de acuerdo a la pirámide de jerarquía de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, and Haynes 2009) de tal manera que la evidencia con mayor nivel metodológico es presentada en primer lugar. Por lo tanto, se ha priorizado incluir estudios en este orden: GPS, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados. No se fijaron restricciones de idioma ni localización geográfica.

C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se han excluido estudios observacionales, revisiones narrativas de la literatura, reportes o series de casos, editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor e informes técnicos de casas comerciales.

D. BÚSQUEDA:

Para responder a la pregunta PICO (TABLA 3) se realizó una búsqueda bibliográfica abierta en las bases de datos PubMed, y Cochrane Database. La búsqueda sistemática fue suplementada con una búsqueda manual de la lista de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados, a fin de identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda.

Se realizó también una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación sanitaria que elaboran guías de práctica clínica y/o evaluaciones de tecnología sanitarias:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- American Society for Radiation Oncology (ASTRO)
- European Society for Therapeutic Radiology (ESTRO)
- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios clínicos en curso y aún no publicados en los portales web:

- ClinicalTrials.gov
- International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)



IV. RESULTADOS

De la búsqueda bibliográfica sistemática se identificaron 422 estudios inicialmente, de los cuales 325 fueron elegibles para tamizaje por título y resumen. Se obtuvieron 32 estudios elegibles para evaluación a texto completo de los cuales ocho (tres manuscritos correspondieron a un solo ensayo clínico aleatorizado) fueron considerados elegibles para inclusión en el presente documento (FIGURA 1).

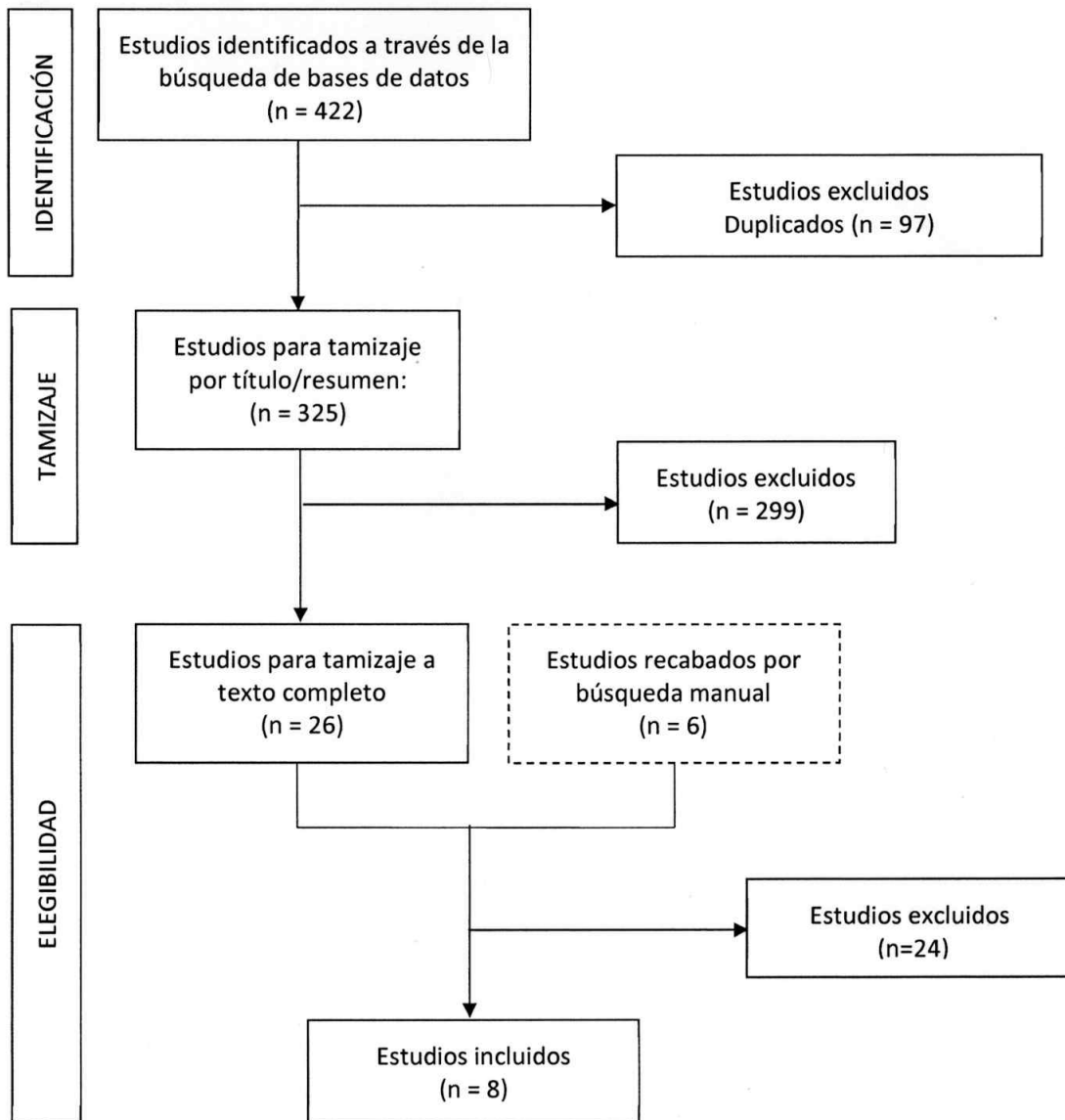


FIGURA 1. Flujograma de selección de la evidencia.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Como producto de la búsqueda bibliográfica, se han incluido tres GPC, dos ETS, y un ECA (tres manuscritos en total) que responden a la pregunta PICO (TABLA 3). A continuación, se reporta brevemente el cuerpo evidencia de acuerdo con la pirámide de jerarquía.

1. Guías de Práctica Clínica

Incluidas:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2019) "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer" (National Comprehensive Cancer Network 2019)
- National Institute for Health and Care Excellence (2018) "Intrabeam radiotherapy System for adjuvant treatment of early breast cancer" (National Institute for Health and Care Excellence 2018)
- Correa C., Harris E., Leonardi M.C., et al. (2017) "Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement" (Correa et al. 2017)

2. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Incluidas:

- Vaidya A., Vaidya P., Both B., et al. (2017) "Health Economics of Targeted Intraoperative Radiotherapy (TARGIT-IORT) for Early Breast Cancer: A Cost-Effectiveness analysis in the United Kingdom" (A. Vaidya et al. 2017)
- Picot J., Copley V., Colquitt J.L., et al. (2015) "The INTRABEAM Photon Radiotherapy System for the Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer: A Systematic Review and Economic Evaluation" (Picot et al. 2015)

3. Ensayos Clínicos Aleatorizados

Incluidos:

- Targeted Intraoperative Radiotherapy versus Whole Breast Radiotherapy for Breast Cancer (TARGIT-A trial)
 - Vaidya J.S., Joseph D. J., Tobias J.S., et al. (2010) "Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial"
 - Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M., et al. (2014) "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"

- Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M., et al. (2016) "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)"

No incluidos:

Los siguientes estudios no fueron incluidos debido a que son reportes de un solo centro de estudio o un subgrupo de pacientes provenientes del ECA TARGIT-A cuyos principales manuscritos con reportes concernientes a toda la muestra ya han sido incluidos.

- Abo-Madyan, Y., Welzel, G., Sperk, E., et al. (2016) "Intraoperative (IORT) versus whole breast radiotherapy (WBRT) for early breast cancer: Single centre results from the randomized phase III trial TARGIT-A"
- Corica, T., Nowak, A. K., Saunders, C. M., (2016) "Cosmesis and Breast-Related Quality of Life Outcomes After Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer: A Substudy of the TARGIT-A Trial"
- Alvarado, M., Gallant, E., Rice, J. S., et al. (2015) "TARGIT-U.S.: A registry trial of targeted intraoperative radiation therapy following breast-conserving surgery"
- Andersen, K. G., Gartner, R., Kroman, N., et al. (2012) "Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: a randomized trial"
- Baum, M., Joseph, D. J., Tobias, J. S., et al. (2010) "Safety and efficacy of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) for early breast cancer: First report of a randomized controlled trial at 10-years maximum follow-up"
- Engel, D., Schnitzer, A., Brade, J., et al. 2013) "Are mammographic changes in the tumour bed more pronounced after intraoperative radiotherapy for breast cancer? Subgroup analysis from a randomized trial (TARGIT-A)"
- Keshtgara, M., Vaidyab, J., Tobiasc, J., et al. (2010) "TARGIT (Targeted intra-operative radiotherapy for early stage breast cancer): Early results from the multi-centre randomized controlled trial"
- Wenz, F. K., Vaidya, J. S., Bulsara, M., et al. (2013) "TARGIT-A trial: Updated results for local recurrence and survival for the German centers"
- Sperk, E., Vaidya, J., Bulsara, M., et al. (2014) "Updates from the TARGIT A trial for the German centers: Local recurrence and survival"

4. Otros estudios no incluidos

Los siguientes estudios no fueron incluidos por no cumplir uno o más de los criterios estipulados en la pregunta PICO (TABLA 3)

- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) (2013) "DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I" (Sedlmayer et al. 2013) – Esta GPC elaborada por la Sociedad Alemana de Radio-oncología no ha sido incluida por haber sido elaborada con evidencia disponible al año 2013 siendo que además se han incluido otras GPC más recientemente publicadas (años 2017, 2018 y 2019). Brevemente, DEGRO realizó una búsqueda bibliográfica de GPC, meta-análisis y

ensayos clínicos aleatorizados para informar sus recomendaciones. De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3), la declaración RT3 señala lo siguiente: “la radioterapia restringida a partes de la mama afectada bajo la modalidad de radioterapia intraoperatoria no representa un estándar de tratamiento” (nivel de evidencia 3b). Esta afirmación fue realizada con base en dos ECAs que evaluaron tanto los equipos TARGIT como ELIOT. Finalmente, DEGRO concluye que a la luz de la evidencia disponible, es prematuro afirmar que los resultados de eficacia clínica de la radioterapia intraoperatoria sean similares a la radioterapia estándar.

- Deloitte Ltd. (2017) “Intraoperative Radiotherapy for Patients with Early-Stage Breast Cancer in New Zealand: An Economic Assessment” (Deloitte Ltd 2017) – Esta evaluación económica comisionada por el ministerio de salud de Nueva Zelanda no ha sido incluida pues los autores señalan que la eficacia y seguridad de la radioterapia intraoperatoria (usando los equipos TARGIT y ELIOT) es aún equívoca y que hacen falta estudios clínicos aleatorizados con seguimiento clínico a largo plazo. Esto tiene como antecedente una evaluación de tecnología sanitaria desarrollada por el *New Zealand National Health Committee (NHC)* publicada en el año 2015 donde se concluye que la evidencia concerniente a la eficacia clínica comparativa entre la radioterapia intraoperatoria y la radioterapia adyuvante post-operatoria es inmadura y que la evidencia a la fecha no pudo demostrar que la radioterapia intraoperatoria sea no-inferior al estándar de radioterapia adyuvante post-operatoria. A pesar de ello, los autores señalan que la evaluación económica se desarrolló bajo la asunción previa de equivalencia clínica de la radioterapia intraoperatoria y radioterapia adyuvante post-operatoria. De esta manera, sin haber evaluado en primer lugar la eficacia y seguridad de los equipos de radioterapia operatoria, esta evaluación económica no cumple con los criterios de la pregunta PICO (TABLA 3).
- Shah C., Badiyan S., Khwaja S., et al. (2014) “Evaluating radiotherapy options in breast cancer: does intraoperative radiotherapy represent the most cost-efficacious option? (Shah et al. 2014) – Brevemente, esta evaluación de tecnología sanitaria analizó la costo-eficacia de la radioterapia intraoperatoria tomando a las tecnologías: radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT, por sus siglas en inglés) y radioterapia intraoperatoria con haz de electrones de alta energía (ELIOT, por sus siglas en inglés) como representantes de esta modalidad en comparación con la RAPO convencional de mama completa, así como con la irradiación mamaria parcial. Este estudio fue excluido por no cumplir con el criterio de intervención de la pregunta PICO (TABLA 3) pues agrupa las tecnologías TARGIT y ELIOT como una sola intervención.
- Zhang L., Zhou Z., Mei X., et al. (2015) “Intraoperative Radiotherapy Versus Whole-Breast External Beam Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis” (Zhang et al. 2015) – Brevemente, esta revisión sistemática con meta-análisis tuvo como objetivo comparar la eficacia y la seguridad de la radioterapia intraoperatoria tomando las tecnologías radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT, por sus siglas en inglés), y radioterapia intraoperatoria con haz de electrones de alta energía (ELIOT, por sus siglas en inglés) como representantes de esta modalidad en comparación con la RAPO convencional de mama completa. De esta manera, se incluyeron cuatro estudios: dos ensayos clínicos aleatorizados y dos estudios observacionales. Se reportó que las pacientes sometidas a radioterapia intraoperatoria (con ambas

tecnologías TARGIT y ELIOT) tuvieron significativamente más de dos veces el riesgo de experimentar recurrencia ipsilateral del tumor mamario en comparación con aquellas sometidas a RAPO. Este estudio no fue incluido por no cumplir con el criterio de intervención de la pregunta PICO (TABLA 3) pues agrupa las tecnologías TARGIT y ELIOT como una sola intervención.

- Veronesi H., Orecchia R., Maisonneuve P., et al. (2013) "Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial" – Este estudio evalúa la eficacia y seguridad del equipo del equipo de radioterapia intraoperatoria con haz de electrones de alta energía (ELIOT, por sus siglas en inglés) y no ha sido incluido por no cumplir con los criterios de intervención de la pregunta PICO (TABLA 3)

5. Estudios aún no publicados

- "Medico Economic Study, Comparing Intrabeam® on Surgical Resection Bed to Conventional Surgery + EBRT, in Breast Cancer (RIOP-SEIN)" (NCT03637738) – Se trata de un ECA que se realiza en Francia que ha reclutado 246 participantes con cáncer de mama en etapa temprana sometidas a cirugía conservadora de mama las cuales fueron aleatorizadas a un grupo de tratamiento con RAPO y otro grupo de tratamiento con radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT). Este estudio tiene como desenlace primario el costo de la tecnología (medido para cada paciente) y como desenlaces secundarios la tasa de recurrencia local-regional, la tasa de complicaciones, la calidad de vida y el resultado cosmético y tendrá un seguimiento clínico de 10 años. El estudio ha comenzado en junio del 2012, ha completado ya la etapa de reclutamiento y se encuentra en curso. La fecha estimada de culminación es mayo del 2024.
- "Intraoperative Radiotherapy for Korean Patients With Breast Cancer" (NCT02213991) – Se trata de un ensayo clínico fase 2 que tiene como objetivo investigar la toxicidad local aguda de la radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT) en una única cohorte de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana sometidas a cirugía conservadora de mama. El desenlace primario es la ocurrencia de los siguientes eventos de toxicidad: hematoma que requiera evacuación quirúrgica, seroma que requiera más de tres aspiraciones, retraso en la cicatrización de herida, cualquier complicación que requiera intervención quirúrgica, toxicidad grado 3 o 4 según la escala RTOG versión 2.0 (Radiation Therapy Oncology Group). Los desenlaces secundarios son: toxicidad local tardía (hasta los cinco años), recurrencia local del tumor (hasta los cinco años), resultado cosmético. El estudio ha comenzado en agosto del 2014 y tiene como fecha estimada de culminación es marzo del 2020.
- "A Comparison of Intra-operative Radiotherapy Boost With External Beam Radiotherapy Boost in Early Breast Cancer (TARGIT-B)" (NCT01792726) – Se trata de un ECA multicéntrico que se realiza hasta el momento en 31 centros del Reino Unido, Estados Unidos, Canadá, Australia y Europa. Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia clínica de la radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT) como "boost" (terapia de refuerzo) después del esquema convencional de RAPO con haz externo frente a un "boost" de RAPO con haz externo después del esquema convencional de RAPO. Este estudio tiene como



desenlace primario: evaluar el control local del tumor (definido como la ausencia de recurrencia local ipsilateral). Los desenlaces secundarios son lugar de la recurrencia, sobrevida libre de recurrencia, sobrevida global, eventos adversos, y calidad de vida. El seguimiento clínico es de cinco años. Este estudio ha comenzado en junio del 2013, se encuentra en etapa de reclutamiento de pacientes teniendo hasta la fecha 1796 participantes. La fecha estimada de culminación es abril del 2022.

- "TARGIT R: TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT) Registry database" (ISRCTN91179875, NCT02947425) – Brevemente se trata de una base de datos de registro multicéntrica destinada a recopilar información acerca de desenlaces clínicos en todas las pacientes que han sido tratadas con el equipo TARGIT alrededor del mundo. La conformación de esta base de datos tiene como finalidad monitorizar el estado de salud de las pacientes que han recibido radioterapia TARGIT al momento de la cirugía conservadora de mama (lumpectomía). El reclutamiento de pacientes empezó en el año 2013 y continuará hasta julio del 2022. Los desenlaces primarios incluyen los perfiles de eficacia (recurrencia verdadera) y seguridad (toxicidad) en distintas cohortes de pacientes. La información clínica de las pacientes será recopilada durante un periodo de seguimiento de al menos 10 años. Los desenlaces secundarios incluyen un análisis de impacto presupuestario en subgrupos determinados de pacientes frente a la RAPO con irradiación mamaria total. Este estudio observacional prospectivo de cohorte única es financiado por el Royal Free Hospital en Londres y tiene como fecha estimada de culminación julio del 2032.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

1. Guías de Práctica Clínica

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2019) "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer" (National Comprehensive Cancer Network 2019)

Esta GPC fue elaborada por un panel de trabajo conformado por miembros de la NCCN, de los Estados Unidos. Esta versión es la última actualización de esta GPC para lo cual se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed acerca de la evidencia relevante al tratamiento del cáncer de mama. Tal como figura en esta GPC, los resultados de la búsqueda se restringieron a estudios en humanos publicados en el idioma inglés cuyos diseños fueron: ensayos clínicos fase 3, ensayos clínicos fase 4, guías de práctica clínica, ensayos clínicos controlados aleatorizados, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de validación. La evidencia fue evaluada de acuerdo con su nivel metodológico. Cuando no se encontró evidencia de alto nivel, las recomendaciones fueron formuladas por el panel en base a evidencia de bajo nivel metodológico y opiniones de expertos. De acuerdo con lo publicado, todas las recomendaciones de esta GPC son categoría 2A, excepto cuando se especifique lo contrario.

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3), la NCCN reporta que la mastectomía es clínicamente equivalente a la cirugía conservadora de mama (lumpectomía más irradiación mamaria completa) en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II. Así, esta GPC emite las siguientes recomendaciones acerca de la radioterapia en pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama:

- Después de la lumpectomía (es decir, cirugía conservadora de mama), la irradiación mamaria completa (es decir, RAPO a toda la mama) es fuertemente recomendada (Recomendación categoría 1 para todas las pacientes con nódulos positivos y categoría 2A para todas las pacientes con nódulos negativos)

Esta recomendación es basada en el meta-análisis EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2011) que mostró una reducción del riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes tratadas con irradiación mamaria completa frente a aquellas que no recibieron radioterapia alguna después de la cirugía conservadora de mama (19% vs. 35%; RR 0.52; IC95% 0.48-0.56). Adicionalmente, este meta-análisis reportó una reducción del riesgo de mortalidad por cáncer de mama en pacientes tratadas con irradiación mamaria completa frente a aquellas que no recibieron radioterapia alguna (21% vs. 25%; RR 0.82; IC95% 0.75-0.90).

En cuanto a las modalidades, esquemas y dosis de radioterapia, la NCCN manifiesta lo siguiente:

- La RAPO en la modalidad de irradiación mamaria completa reduce el riesgo de recurrencia local y ha mostrado tener un efecto beneficioso en la supervivencia global. El panel recomienda que la irradiación mamaria completa incluya todo el tejido mamario.

Esta recomendación se basa en distintos ECAs que han mostrado significativamente menores tasas de recurrencia local de cáncer de mama con irradiación mamaria completa (Clarke et al. 2005; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2011).

- La NCCN recomienda irradiación mamaria completa a una dosis de 46-50 Gy en 23 a 25 fracciones o una dosis de 40-42.5 Gy en 15 o 16 fracciones. Respecto a la conveniencia que ofrecen los esquemas, la preferencia de la NCCN es utilizar el esquema corto de 40-42.5 Gy en 15 o 16 fracciones.

Esta recomendación se basa en cuatro ECA que compararon esquemas hipofraccionados de irradiación mamaria completa (39-42.9 Gy en fracciones únicas de 2.6-3.3 Gy) frente al esquema estándar (50 Gy en fracciones únicas de 2 Gy) (START Trialists' Group, Bentzen, Agrawal, Aird, Barrett, Barrett-Lee, Bliss, et al. 2008; START Trialists' Group, Bentzen, Agrawal, Aird, Barrett, Barrett-Lee, Bentzen, et al. 2008; Owen et al. 2006; Whelan et al. 2010). A los 10 años de seguimiento se estimó que el control local de enfermedad (ausencia de recurrencia local) así como el resultado cosmético fue similar entre el esquema de 42.5 Gy en 16 fracciones en 3.2 semanas y el esquema de 50 Gy en 25 fracciones en 5 semanas. Dos de los ECAs reportaron que a los 10 años de seguimiento los efectos secundarios que afectan al tejido mamario normal tales como contracción de la mama, edema de mama y telangiectasias fueron significativamente menos comunes con el esquema hipofraccionado (Haviland et al. 2013)

- Un "boost" (radioterapia de refuerzo) adicional es recomendado en pacientes con características de alto riesgo como edad menor a 50 años, enfermedad de alto grado o pacientes con márgenes positivos. Las dosis típicas para el "boost" son de 10-16 Gy en 4 a 8 fracciones.

Esta recomendación se basa en ECAs que evaluaron la eficacia clínica de la terapia "boost" frente a los esquemas de RAPO sin "boost" a largo plazo (Bartelink et al. 2001; Romestaing et al. 1997)

- La NCCN manifiesta que la irradiación mamaria parcial (también llamada radiación mamaria parcial acelerada o APBI por sus siglas en inglés) es aún considerada por el panel como terapia en investigación y recomienda que su uso sea dentro de los confines de ensayos clínicos prospectivos de alta calidad.

La NCCN reporta además que para pacientes que no fuesen elegibles para participación en estudios clínicos, ASTRO (American Society for Radiation Oncology) indica que la irradiación mamaria parcial podría ser adecuada para pacientes mayores de 60 años que no sean portadoras de una mutación BRCA1/2 y quienes hayan sido tratadas con cirugía para un cáncer mamario estadio I, ER+ (receptor de estrógeno positivo). Además, los tumores deben tener márgenes negativos y no encontrarse asociados a infiltración ductal. El esquema propuesto es de 34 Gy en 10 fracciones entregadas dos veces por día con braquiterapia o 38.5 Gy en 10 fracciones entregadas dos veces por día con radioterapia de haz externo (Smith et al. 2009). Otros esquemas de fraccionamiento aún se encuentran en estudio. No obstante, la NCCN advierte que algunos estudios publicados sugieren que el seguimiento clínico para evaluar eficacia clínica de estos esquemas aún es limitado y que las directivas propuestas por ASTRO pueden no predecir con precisión la recurrencia ipsilateral de los tumores mamaros en

pacientes sometidas a esquemas de irradiación mamaria parcial (Shaitelman et al. 2010; Vicini et al. 2011).

- En pacientes que tienen 70 años o más con cáncer de mama T1, ER+ y nódulos linfáticos negativos (o sin compromiso), la NCCN permite ofrecer lumpectomía más tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa sin RAPO (siempre y cuando los márgenes sean negativos)

Esta recomendación se basa en un ECA que aleatorizó 636 pacientes de 70 años a más al momento del diagnóstico de cáncer de mama ER+ a recibir lumpectomía más tamoxifeno más RAPO (irradiación mamaria completa) o a recibir lumpectomía más tamoxifeno únicamente. A los años de seguimiento, se reportó que la tasa de recurrencia local regional fue de 1% en el grupo aleatorizado a recibir lumpectomía, tamoxifeno y RAPO frente a 4% en el grupo que recibió lumpectomía y tamoxifeno siendo estos resultados estadísticamente significativos. Para otros desenlaces de relevancia clínica como sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad o mastectomía debido a recurrencia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Hughes et al. 2004) sugiriendo que la RAPO no sería estrictamente necesaria en pacientes adultas mayores de 70 años a más con cáncer de mama ER+. Las conclusiones de este ECA han sido confirmadas posteriormente con la publicación de un manuscrito que reporta los resultados a los 12.6 años de seguimiento en donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de riesgo de recurrencia local regional entre las pacientes que recibieron lumpectomía, tamoxifeno y RAPO frente a las que recibieron lumpectomía y tamoxifeno únicamente (Hughes et al. 2013).

Análisis crítico

En resumen, las recomendaciones de la NCCN relacionadas a la radioterapia asociada a la cirugía conservadora de mama tienen base en evidencia de alto nivel metodológico e incluyen: RAPO (irradiación mamaria completa) con o sin un "boost", RAPO (irradiación mamaria parcial, también llamada radiación mamaria parcial acelerada o APBI por sus siglas en inglés) en pacientes cuidadosamente seleccionadas de acuerdo a los criterios de ASTRO y omisión de la radioterapia en pacientes adultas mayores seleccionadas que recibirán tratamiento endocrino.

Respecto al esquema de RAPO (irradiación mamaria completa), la NCCN recomienda el uso de hipofraccionamiento. Los esquemas hipofraccionados proveen un curso de tratamiento más corto usando dosis ligeramente más altas por fracción (>2 Gy/fracción) y menos fracciones en comparación con el fraccionamiento convencional (1.8–2.0 Gy/fracción) permitiendo completar todo el esquema de radioterapia en aproximadamente tres semanas frente a las cinco semanas de duración de los esquemas convencionales.

Respecto al esquema de RAPO (irradiación mamaria parcial o APBI) el panel de NCCN acepta y ha adoptado la versión actualizada de 2016 de las directrices emitidas por ASTRO para determinar la elegibilidad de las pacientes. Esto es, pacientes ≥ 50 años con carcinoma ductal invasivo que mida ≤ 2 cm (enfermedad T1) con ancho de márgenes negativos ≥ 2 mm, sin invasión linfovascular, ER+ y negativo para la mutación BRCA (Smith et al. 2009).

Cabe señalar que la NCCN no menciona dentro de sus recomendaciones el uso de radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT) ni tampoco el uso de radioterapia intraoperatoria de ninguna modalidad como alternativas radioterapéuticas que puedan ofrecerse a las pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora de mama (lumpectomía).

Es relevante señalar también que las alternativas de radioterapia recomendadas por la NCCN: RAPO (irradiación mamaria completa) y RAPO (irradiación mamaria parcial) son alternativas que se encuentran actualmente disponibles en la institución por lo que, a la fecha, la institución se encuentra en consonancia con lo recomendado por esta GPC.

National Institute for Health and Care Excellence (2018) "Intrabeam radiotherapy System for adjuvant treatment of early breast cancer" (National Institute for Health and Care Excellence 2018)

Este documento corresponde a la guía de evaluación de tecnología TA501 que a su vez provee recomendaciones de práctica clínica concernientes a la tecnología evaluada. Este documento fue desarrollado en conjunto por NICE y el *National Institute for Health Research* (NIHR) y fue publicado en enero del 2018 en la página web de NICE. La metodología de elaboración de este documento se describe a continuación:

- Brevemente, NICE designó un equipo de trabajo que convocó a distintas entidades sanitarias y académicas en dos grupos: "consultores" y "comentaristas". El grupo de los consultores estuvo conformado por la empresa fabricante del equipo de radioterapia intraoperatoria con rayos X de baja dosis (Carl Zeiss UG, Alemania), organizaciones profesionales nacionales del Reino Unido, organizaciones de pacientes, el Departamento de Salud, el gobierno de Gales y otras organizaciones pertenecientes al NHS (*National Health Service*). Las organizaciones de este grupo fueron invitadas a enviar un expediente de presentación del equipo TARGIT que incluyera evidencia relevante para su evaluación. También estuvieron invitadas a responder a consultas, nominar especialistas clínicos y tuvieron el derecho de apelar a la decisión final de evaluación. El grupo de comentaristas estuvo conformado por los fabricantes de las tecnologías comparadoras (es decir, tecnologías sanitarias usadas para RAPO en pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama), *Healthcare Improvement Scotland*, un grupo del *National Collaborating Centre* (un centro comisionado para la elaboración de guías de práctica clínica), y otros grupos de investigación en salud (por ejemplo, *Medical Research Council*, *National Cancer Research Institute*). Las organizaciones de este grupo estuvieron invitadas a participar del proceso de evaluación de la tecnología, pero no se les pidió que contribuyeran con la presentación de un expediente con información de la tecnología y tampoco tuvieron el derecho de apelar a la decisión final de evaluación.
- Por otro lado, el programa de evaluación de tecnologías (*HTA programme*) del NIHR⁹ comisionó un grupo académico independiente denominado "grupo de

⁹ NICE trabaja en conjunto con el NIHR, particularmente con el *HTA programme*. El *HTA programme* de NIHR es uno de cinco programas de investigación que tiene el NIHR y se encuentra encargado de recibir y procesar las recomendaciones

evaluación” conformado por clínicos expertos y pacientes, el cual tuvo la función de realizar una evaluación de la eficacia clínica y costo-efectividad del equipo de radioterapia intraoperatoria con rayos X de baja dosis (TARGIT) con base en una revisión sistemática de la información enviada por los grupos consultores y comentaristas. El grupo de evaluación tuvo también como función preparar el documento guía de evaluación tecnológica TA501 y emitir las recomendaciones de práctica clínica pertinentes.

- Posteriormente, se envió el documento elaborado por el grupo de evaluación a los grupos consultores y comentaristas para revisión y comentarios. Una vez que finalizado este proceso, se enviaron todos los comentarios y alguna otra información relevante al grupo de evaluación quien trabajó una segunda versión del documento la cual fue publicada preliminarmente en la página web de NICE en febrero del 2017 quedando disponible para consultas y comentarios públicos por 15 días útiles.
- Finalmente, el grupo de evaluación se reunió para elaborar la versión final del documento y tomar la decisión de evaluación final. Se publicó el documento de la guía de evaluación tecnológica TA501 en la página web de NICE y se fijó un plazo de 15 días para recibir apelaciones a la decisión final. Después de recibir apelaciones provenientes del *Royal College of Radiologists*, el grupo evaluador se ratificó en su decisión cerrando el proceso de apelación y publicando la versión final de la guía en enero del 2018.

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3), esta guía de evaluación tecnológica sanitaria emite las siguientes recomendaciones:

- El equipo de radioterapia intraoperatoria con rayos X de baja dosis (TARGIT) no está recomendado para uso clínico rutinario para radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano durante la escisión quirúrgica del tumor.
- El uso del equipo TARGIT solo se encuentra autorizado para los equipos que se encuentran disponibles en el Reino Unido y solo con los propósitos de recopilación de datos y otros acuerdos de presentación de evidencia supervisados por el NHS.

Estas recomendaciones tienen base en un ECA que comparó la eficacia clínica del equipo TARGIT frente a la RAPO en pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama (lumpectomía). Se trata del ECA TARGIT-A (J. S. Vaidya et al. 2010; 2014) el cual ha sido incluido en el presente dictamen y será detallado en secciones posteriores. Brevemente, el grupo evaluador de la guía elaborada por NICE emitió múltiples observaciones acerca de la robustez del estudio y su generalizabilidad concluyendo que el ECA TARGIT-A no ha podido demostrar satisfactoriamente la no-inferioridad del equipo TARGIT frente a la RAPO convencional respecto al desenlace de recurrencia local.

realizadas por NICE para explorar la posibilidad de financiamiento de la tecnología evaluada. Fuente: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Research-and-development/Research-recommendations-process-and-methods-guide.pdf>

Por otro lado, estas recomendaciones también se sustentaron en dos análisis de costo-efectividad al momento no publicados, uno presentado por la compañía fabricante del equipo TARGIT y otro análisis elaborado por el grupo de evaluación. Se reporta que en el análisis presentado por el fabricante se asocia al equipo TARGIT con una diferencia mínima de más años de vida ajustados por calidad (QALY) frente a la RAPO (un QALY equivale a un año de vida en buen estado de salud). Por el contrario, en el análisis realizado por el grupo de evaluación, se asoció al equipo TARGIT con una pequeña diferencia de menos QALYS en comparación con la RAPO. En ambos análisis se observó que el equipo TARGIT se asoció con menores costos, sin embargo, la costo-efectividad fue discordante y se concluyó que aún existe incertidumbre respecto a esta medida puesto que la eficacia clínica de TARGIT frente a la RAPO es también incierta.

Análisis crítico

De acuerdo con NICE, la práctica clínica estándar normada por el NHS en la Guía de Práctica Clínica de cáncer de mama temprano y localmente avanzado (CG80) (National Institute for Health and Care Excellence 2017) es ofrecer RAPO a las pacientes sometidas a cirugía conservadora exitosa de mama (es decir, remoción del tumor con márgenes negativos). La RAPO es ofrecida con radioterapia de haz externo usando un acelerador lineal que entrega 40 Gy en 15 fracciones con un tiempo total de duración de tres semanas. NICE contempla que puede haber variación en el esquema de RAPO ofrecido siendo que algunos oncólogos recomiendan la RAPO con haz externo en esquemas de cinco semanas, pero que en general, la mayoría de los oncólogos en el Reino Unido recomiendan el esquema de tres semanas. Una dosis "boost" (terapia de refuerzo) de radioterapia con haz externo puede ser ofrecida en un periodo de una a dos semanas adicionales a pacientes con mayor riesgo de recurrencia local.

El grupo evaluador conformado por NIHR manifestó que, si el uso del equipo TARGIT fuera masivo, se necesitaría realizar una inversión considerable de recursos para implementar esta tecnología a nivel nacional. Sin embargo, si posteriormente, evidencia con resultados maduros demostrase que el perfil de eficacia clínica del equipo TARGIT no fuese favorable, esto significaría una inversión costosa irre recuperable para el NHS y potencialmente asociada a desenlaces clínicos no favorables a nivel poblacional.

No obstante, el grupo evaluador manifestó que al momento de elaborar el documento de guía de evaluación de tecnología TA501 tuvo conocimiento que existían seis equipos TARGIT en el Reino Unido los cuales fueron utilizados en el ECA TARGIT-A pero que al momento no estaban siendo utilizados. En ese contexto, el grupo de evaluación consideró razonable que al existir estos recursos y además al existir personal entrenado en su uso, puedan seguir usándose de manera controlada, en los centros donde actualmente se encuentran, con el propósito de continuar recolectando información acerca de la eficacia clínica de este equipo médico para poder contribuir con la generación de evidencia madura. Por lo tanto, el grupo evaluador concluyó que solo puede autorizarse el uso de los equipos TARGIT que ya se encuentran disponibles y solo con la supervisión del NHS para fines de recopilación de datos y acuerdos de presentación de evidencia para futuros estudios¹⁰.

En resumen, el estándar de práctica clínica en el Reino Unido es ofrecer a las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana cirugía conservadora de mama y RAPO con

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta501/documents/final-appraisal-determination-document>

haz externo en un esquema hipofraccionado de tres semanas de duración. La adopción generalizada de la radioterapia intraoperatoria con rayos X de baja dosis (TARGIT) no se encuentra recomendada en el Reino Unido y sólo se encuentra autorizado el uso de los seis equipos TARGIT disponibles para fines de recopilación de datos y bajo estricta supervisión. En ese sentido, se puede concluir que EsSalud ofrece alternativas de radioterapia para las pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas que se encuentran en consonancia con lo recomendado por NICE para el Reino Unido, y que a la luz de esta guía de evaluación de tecnología elaborada por NICE, existe incertidumbre acerca del perfil de eficacia clínica del equipo TARGIT frente a la RAPO lo cual ha limitado su adopción generalizada en ese país.

Correa C., Harris E., Leonardi M.C., et al. (2017) "Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement" (Correa et al. 2017)

El primer documento de consenso sobre la irradiación mamaria parcial acelerada (APBI, por sus siglas en inglés) fue elaborado por ASTRO (American Society for Radiation Oncology) y publicado en el 2009. Posteriormente en el 2015 la junta directiva aprobó la propuesta para realizar una actualización a una de las preguntas del documento original:

- ¿Para qué pacientes se puede considerar APBI fuera del contexto de un ensayo clínico?

La propuesta de actualización también consideró una nueva pregunta:

- ¿Qué pacientes pueden ser consideradas para radioterapia intraoperatoria?

Los otros aspectos plasmados en el documento publicado en el 2009 (Smith et al. 2009) fueron considerados vigentes a la fecha de la decisión de actualización por lo que no se actualizaron.

La metodología de elaboración de este documento de consenso se encuentra detallada en el material suplementario de este documento de ASTRO¹¹. Brevemente, se conformó un equipo de trabajo cuyos miembros incluyeron a tres autores del documento de consenso previo, un experto en cáncer de mama no involucrado en el documento de consenso previo, y tres miembros del subcomité de guías de práctica clínica de ASTRO. Posteriormente, el grupo de trabajo propuso incorporar dos miembros expertos en radioterapia intraoperatoria: un cirujano y un radiólogo oncólogo. Se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios publicados en el idioma inglés entre mayo del 2008 y marzo del 2014 en la base de datos PubMed que evaluaran pacientes mayores de 18 años con cáncer de mama en estadios I/II quienes recibieran APBI posterior a la cirugía conservadora de mama. Posteriormente, la búsqueda bibliográfica fue extendida hasta marzo del 2016. Se recopilaron un total de 419 artículos científicos y los resultados fueron suplementados con una búsqueda manual. Finalmente, se incluyeron 19 ECAs, 24 estudios observacionales prospectivos y un meta-análisis sin especificar si se realizó

¹¹ <https://www.practicalradonc.org/cms/10.1016/j.prro.2016.09.007/attachment/4cdd1084-83a3-4601-ba60-768766e035d9/mmc1.pdf>

tamizaje por título y resumen o a texto completo o ambos. Los resultados de los estudios incluidos fueron sintetizados en tablas y se pusieron a disposición del grupo de trabajo para fomentar la discusión y la elaboración de recomendaciones.

El consenso acerca de las recomendaciones se realizó utilizando la metodología Delphi modificada. Cada miembro del grupo de trabajo calificó de manera independiente su acuerdo con cada recomendación con una escala de Likert de cinco puntos (desde fuertemente en desacuerdo a fuertemente en acuerdo) utilizando una encuesta electrónica. Un umbral preespecificado igual o mayor del 75% de calificación “en acuerdo” o “fuertemente en acuerdo” fue utilizado para indicar que se llegó al consenso entre los miembros (Loblaw et al. 2012). La gradación de la fuerza de las recomendaciones, así como la gradación de la evidencia sobre la cual se basaron fue calificada usando la metodología del *American College of Physicians (ACP)* (Qaseem et al. 2010)¹².

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 3), a continuación, se exponen las recomendaciones correspondientes a la pregunta “¿Qué pacientes pueden ser consideradas para radioterapia intraoperatoria?”

- Aquellas pacientes interesadas en recibir control del cáncer de mama equivalente a aquel logrado con RAPO (irradiación mamaria completa) después de la cirugía conservadora de mama deben ser aconsejadas que en los ECAs el riesgo de recurrencia ipsilateral del cáncer de mama fue mayor en las pacientes sometidas a radioterapia intraoperatoria (evidencia de alta calidad, recomendación fuerte)
- La radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT) debe ser utilizada en el contexto de un ensayo clínico o un registro prospectivo de datos de acuerdo con lo estipulado por la declaración “*Coverage with evidence development (CED)*” (Cobertura con desarrollo de evidencia) de ASTRO (American Society for Radiation Oncology 2019).

Estas recomendaciones tienen base en el ECA TARGIT-A (J. S. Vaidya et al. 2010; 2014), que comparó la eficacia clínica del equipo TARGIT frente a la RAPO (irradiación mamaria completa) en 3451 pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama (lumpectomía) cuyos principales manuscritos fueron publicados en los años 2010 y 2014. Este estudio ha sido incluido en el presente dictamen y será detallado en secciones posteriores. Cabe señalar que este documento también tomó en cuenta la otra modalidad de radioterapia intraoperatoria (con haz de electrones de alta energía, ELIOT, por sus siglas en inglés), sin embargo, analizó la evidencia y emitió recomendaciones por separado tanto para la radioterapia TARGIT como para la modalidad ELIOT.

¹² **Calidad de la evidencia:** Evidencia de alta calidad (obtenida de uno o más ECAs bien diseñados que reporten resultados consistentes y directamente aplicables, esto implica también que es poco probable que futuros estudios cambien la confianza en la estimación del efecto), Evidencia de moderada calidad (obtenida de ECAs con limitaciones importantes, evidencia originada de poblaciones similares pero no idénticas a la población de interés, ECAs con muy pequeños tamaños de muestra o estudios clínicos observacionales prospectivos bien diseñados. Esto implica que futuros estudios probablemente tendrán un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto pudiendo este cambiar), Evidencia de baja calidad (obtenida de estudios observacionales, esto significa que futuros estudios probablemente cambiarán los resultados estimados), Evidencia insuficiente (cuando la evidencia no es suficiente para recomendar a favor o en contra de una tecnología). **Gradación de las recomendaciones:** Recomendación fuerte (significa que el beneficio clínico supera claramente los riesgos o que la carga o los riesgos y la carga de la tecnología superan claramente los beneficios) y Recomendación débil (cuando el beneficio clínico está finamente equilibrado con los riesgos y la carga o existe incertidumbre acerca de la magnitud de los beneficios y los riesgos).

De acuerdo con este documento elaborado por ASTRO, la evidencia proveniente del ECA TARGIT-A indica que existe un riesgo incrementado de recurrencia ipsilateral del cáncer de mama en las pacientes que recibieron la radioterapia con el equipo TARGIT en comparación con aquellas que recibieron RAPO (irradiación mamaria completa) a los cinco años de seguimiento (3.3% en el grupo TARGIT frente a 1.3% en el grupo de RAPO con irradiación mamaria completa, $p=0.042$). El grupo de trabajo de ASTRO señala que la precisión de los estimados a los cinco años de seguimiento clínico es limitada debido a que al momento de publicación del estudio solo 1222 de las 3451 pacientes tenían un promedio de seguimiento clínico de cinco años, y solo 611 realmente completaron el seguimiento a cinco años. No obstante, los riesgos para recurrencia local fueron estimados con datos de seguimiento de 2.4 años. Además, el grupo de trabajo de ASTRO expresó preocupación acerca del mal uso de los criterios de no-inferioridad en este ECA los cuales han sido señalados en numerosas cartas al editor que siguieron a la publicación de los resultados de TARGIT-A.

Con base en el único ECA aleatorizado que evaluó la eficacia clínica del equipo TARGIT, ASTRO ha recomendado que el uso de esta tecnología debe limitarse exclusivamente a contextos de investigación con el fin de asegurar que los desenlaces de control de cáncer de mama y toxicidad sean adecuadamente monitorizados. De manera adicional, ASTRO recomienda que incluso para el uso dentro de contextos de investigación, el uso del equipo TARGIT debe limitarse a aquellas pacientes con los riesgos más bajos de recurrencia local.

Análisis crítico:

Actualmente ASTRO recomienda ofrecer irradiación mamaria parcial (o APBI por sus siglas en inglés) en sus distintas modalidades (con haz externo o con braquiterapia) en pacientes cuidadosamente seleccionadas con bajo riesgo de recurrencia (calidad de evidencia moderada, recomendación débil). Estas recomendaciones tienen base en ECAs pequeños que han comparado la eficacia clínica de la APBI frente a la RAPO (irradiación mamaria completa) los cuales han mostrado que las tasas de recurrencia local son aceptables en dicha población. Así, ASTRO ha elaborado criterios de idoneidad para evaluar elegibilidad de recibir APBI separando a las pacientes en tres grupos: “adecuado” (edad mayor o igual de 50 años, sin presencia de mutación BRCA1/2, con tamaño de tumor menor o igual a 2cm, márgenes negativos de anchos mayores a 2mm, ER+, sin evidencia de invasión linfovascular y que no necesiten terapias neo-adyuvantes), “precautorio” y “no adecuado”.

Siendo que en los últimos años ha surgido una nueva modalidad de APBI (la radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis), ASTRO ha decidido actualizar su documento de consenso clínico a la luz de la evidencia disponible. Así, ha reportado que el único ECA disponible a la fecha que evalúa la eficacia clínica de la radioterapia TARGIT frente al estándar de práctica clínica (RAPO con irradiación mamaria completa) presenta severas deficiencias metodológicas y genera baja confianza en sus resultados. Por este motivo, ASTRO coincide con NICE en recomendar el uso del equipo TARGIT únicamente en los contextos de investigación bajo rigurosa supervisión.

Es importante mencionar que, de acuerdo con ASTRO, la modalidad de radioterapia estándar para pacientes con cáncer de mama en etapa temprana es la RAPO con irradiación mamaria completa, sin embargo, contempla y recomienda el uso de APBI (bajo las modalidades de haz externo o braquiterapia) en pacientes con bajo riesgo de

recurrencia local. Además, estas recomendaciones de APBI han sido avaladas y adoptadas en la última GPC elaborada por la NCCN. En ese sentido, EsSalud cuenta con aceleradores lineales y equipos de braquiterapia para ofrecer esta alternativa radioterapéutica a las pacientes que sean elegibles para APBI (bajo las modalidades de haz externo o braquiterapia), demostrando así que no solo cuenta con las tecnologías que son estándar de oro para radioterapia para cáncer de mama en etapas tempranas sino que además, cuenta con otras alternativas de radioterapia recomendadas actualmente por las guías de práctica clínica (NCCN y ASTRO) para pacientes elegibles.

2. Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Vaidya A., Vaidya P., Both B., et al. (2017) "Health Economics of Targeted Intraoperative Radiotherapy (TARGIT-IORT) for Early Breast Cancer: A Cost-Effectiveness analysis in the United Kingdom" (A. Vaidya et al. 2017)

Este es un análisis de costo-efectividad del equipo TARGIT desarrollado por un equipo de trabajo internacional conformado por investigadores de Canadá, Alemania, Reino Unido y Australia. Fue financiado por la empresa fabricante del equipo TARGIT (Carl Zeiss UG, Alemania). Dos de los seis autores recibieron honorarios de parte de la empresa fabricante del equipo por consultorías, otros dos autores recibieron honorarios por parte de la empresa fabricante y adicionalmente recibieron viáticos para trasladarse a conferencias y reuniones donde se discutiera el equipo TARGIT, uno de los autores es trabajador perteneciente a la empresa fabricante.

De acuerdo con lo reportado en el manuscrito, el objetivo del estudio fue evaluar los beneficios clínicos, sociales y económicos del equipo TARGIT frente a la RAPO con irradiación mamaria completa en una cohorte hipotética de pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas en el Reino Unido.

Los parámetros clínicos del modelo de análisis de costo-efectividad incluyeron los resultados para los desenlaces: libertad de enfermedad, recurrencia local del cáncer de mama, recurrencia distante del cáncer de mama, mortalidad no asociada a cáncer de mama y mortalidad debido a cáncer de mama publicados en el ECA TARGIT-A. No obstante, los resultados tomados correspondieron solo a un sub-grupo de la población estudiada (la denominada "cohorte pre-patología"). El ECA TARGIT-A ha sido incluido en el presente dictamen preliminar y será descrito al detalle en secciones posteriores.

Los parámetros de costos del modelo fueron: costos de la RAPO con irradiación mamaria completa de acuerdo a los esquemas de tratamiento recomendados por NICE (National Institute for Health and Care Excellence 2017), costos de la radioterapia TARGIT (de acuerdo con lo reportado por la empresa fabricante) y los costos asociados a los estados de salud: libertad de enfermedad (obtenidos de la lista de costos referenciales del NHS para los años 2012-2013), recurrencia local y recurrencia distal (obtenidos de otro estudio que evaluó otra tecnología sanitaria en la población de interés y convertidos al año 2014).

Los valores de utilidad (medidas de un estado de salud perfecto) para los distintos estados de salud fueron obtenidos de un estudio observacional transversal con tamaño de muestra de 26 pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas que evaluó otra tecnología sanitaria (Mansel et al. 2007)

Los desenlaces de salida del modelo fueron: años de vida ajustados por calidad (QALY), costos y cociente de costo efectividad. De acuerdo con las guías para evaluación farmacoeconómica de NICE 2013, se aplicaron tasas de descuento del 3.5%.

Las presunciones del modelo fueron tres: todos los pacientes entran al modelo en un estado libre de enfermedad después de la cirugía conservadora de mama y la radioterapia (en este estado es posible experimentar muerte por causas no asociadas al cáncer de mama), solo es posible experimentar muerte asociada a cáncer de mama si el paciente está en un estado de recurrencia distal, y, todos los pacientes que se encuentran en estado de recurrencia local regresan al estado libre de enfermedad después del tratamiento de la recurrencia.

Resultados:

Los desenlaces de costos o costo-efectividad no han sido considerados dentro de la pregunta PICO (TABLA 3) de este dictamen, por lo que solo se mencionarán de manera sucinta los resultados reportados por este estudio a manera de referencia.

Los costos absolutos fueron menores para el equipo TARGIT frente a la RAPO con irradiación mamaria completa (diferencia de £1023). Con relación a los QALYs, para un horizonte de 10 años, se estimó que el equipo TARGIT ganó 0.18 QALYs más que la RAPO con irradiación mamaria completa.

Análisis crítico

Con estos resultados los autores de este estudio concluyeron que el equipo TARGIT mostró ser una estrategia más costo-efectiva que la RAPO con irradiación mamaria completa debido a que ganó más QALYs por paciente a un menor costo. No obstante, es importante señalar que la diferencia observada en este análisis de costo-efectividad fue de 0.18 QALYs en un horizonte de 10 años.

La fórmula para el cálculo del número de QALYs ganados es: (años de vida) x (valor de utilidad) (Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al. 2018). Si una paciente con cáncer de mama vive en perfecto estado de salud por un año, se dice que esta paciente habrá ganado 1 QALY, si la paciente vive por un año en una situación de 0.5 de utilidad (es decir no tiene un perfecto estado de salud, sino que la utilidad se reduce a la mitad) la paciente habrá ganado 0.5 QALYs. Entonces, los resultados de costo-efectividad reportados en este estudio indican que con el uso de TARGIT una paciente con cáncer de mama temprano ha ganado 0.18 QALYs (aproximadamente dos meses de vida en perfecto estado de salud) en comparación con la RAPO en un horizonte de 10 años.

Es importante señalar que la modesta diferencia observada de QALYs ganados con el equipo TARGIT frente a la RAPO con irradiación mamaria completa debe ser tomada con precaución pues el modelo de análisis no consideró toda la cohorte de pacientes estudiadas en el ECA TARGIT-A, sino que selectivamente escogió la cohorte "pre-patología" conformada por pacientes a quienes se les administró radioterapia TARGIT al momento de la primera cirugía y de las cuales algunas recibieron RAPO con irradiación mamaria completa debido a que se consideró que tenían alto riesgo de recurrencia. Este subgrupo de pacientes pertenecientes a la cohorte "pre-patología" estuvo conformado por 2234 pacientes del total de 3451 pacientes que participaron en el ECA TARGIT-A.



Por otro lado, es de notar que el modelo de costo-efectividad no incluyó costos asociados con el tratamiento de eventos relacionados a toxicidad. Ante ello los autores mencionaron que se asumió que las bajas tasas de radiotoxicidad observadas en el ECA TARGIT-A tenían poca probabilidad de producir diferencias significativas en los costos. De manera adicional, los valores de utilidad utilizados en el modelo fueron tomados de un estudio observacional transversal con muy pequeño tamaño de muestra lo cual dificulta la interpretación de los resultados reportados.

Finalmente, cabe recalcar que los resultados reportados en este estudio de costo-efectividad tienen muy poca probabilidad de ser aplicables al contexto de EsSalud pues los costos de las intervenciones sanitarias ofrecidas difieren de acuerdo con el sistema de salud donde se brindan las prestaciones.

Picot J., Copley V., Colquitt J.L., et al. (2015) "The INTRABEAM Photon Radiotherapy System for the Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer: A Systematic Review and Economic Evaluation" (Picot et al. 2015)

Este estudio corresponde a una ETS elaborada por un grupo de trabajo conformado por investigadores de la Universidad de Southampton en el Reino Unido. Ha sido comisionado y financiado por el HTA programme del National Institute for Health Research (NIHR). El objetivo de esta ETS fue evaluar la eficacia clínica y la costo-efectividad del equipo TARGIT para la radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas durante la cirugía de escisión del tumor (cirugía conservadora de mama).

Brevemente, se realizaron tres estudios: una revisión sistemática para evaluar eficacia clínica, una revisión sistemática para evaluar costo-efectividad, y una revisión sistemática para evaluar calidad de vida.

Se realizaron tres búsquedas bibliográficas independientes para cada uno de los tres estudios en las bases de datos Medline, EMBASE, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (University of York) Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), The Cochrane Library, The NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Web of Science with Conference Proceedings, Science Citation Index Expanded (SCIE) and Conference Proceedings Citation Index (CPCI) – Science (ISI Web of Knowledge), Bioscience Information Service (BIOSIS) Previews (ISI Web of Knowledge), Zetoc (Mimas), National Institute for Health Research (NIHR) – Clinical Research Network Portfolio, ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, y World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) desde la creación de las bases hasta marzo del 2014.

Dos investigadores realizaron el tamizaje de elegibilidad por título y resumen de manera independiente y en duplicado. Posteriormente un solo investigador realizó el tamizaje a texto completo de los estudios seleccionados el cual fue revisado por un segundo investigador. La selección de los estudios para inclusión se realizó de acuerdo con el siguiente esquema PICOS (*Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design*):

- Población: pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas operable. Se excluyeron los estudios de pacientes con recurrencia local.

- Intervención: equipo de radioterapia intraoperatoria con rayos X de baja dosis (TARGIT) con o sin RAPO con irradiación mamaria completa.
- Comparador: RAPO con irradiación mamaria completa entregada mediante acelerador lineal.
- Desenlaces: sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, recurrencia local ipsilateral, eventos adversos, calidad de vida, costo-efectividad (expresada en unidades como años de vida ganados o QALYs o unidades monetarias)
- Diseño de estudios: para la evaluación de eficacia clínica fueron elegibles ECAs. Para la evaluación de costo-efectividad fueron elegibles análisis de costo-efectividad, análisis de costo-utilidad, análisis de costo-beneficio, revisiones sistemáticas de costo-efectividad. Para la evaluación de calidad de vida fueron elegibles estudios primarios realizados en el Reino Unido, Europa, Norteamérica y Australia.

El riesgo de sesgo de los estudios de eficacia clínica incluidos fue realizado con la herramienta *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*. Cada uno de los criterios fue evaluado por un investigador y luego revisado por otro. La evaluación de calidad metodológica de los estudios de costo-efectividad incluidos fue realizada utilizando criterios modificados de Drummond et al. (Drummond et al. 2005) suplementada con criterios de Philips et al. (Philips et al. 2004). La evaluación de los estudios de calidad de vida incluidos fue realizada con una lista de criterios desarrollada por los autores de esta ETS la cual desarrollaron basándose en estudios previos de calidad de vida.

De manera adicional, se desarrolló un modelo analítico de decisión de costo-utilidad para estimar los costos, beneficios y costo-efectividad del equipo TARGIT frente a la RAPO con irradiación mamaria completa. Los parámetros clínicos fueron obtenidos del ECA identificado por la revisión sistemática de eficacia clínica. El horizonte de tiempo para estimar costos y beneficios de cada una de las modalidades de radioterapia fue de 40 años. Se aplicaron tasas de descuento del 3.5% por año para los futuros costos de acuerdo con las guías para evaluación farmacoeconómica de NICE 2013. Los desenlaces de salida fueron reportados como el costo ahorrado por cada QALY perdido.

Resultados de la evaluación de eficacia clínica:

Solo un ECA fue elegible para inclusión, se trata del estudio TARGIT-A (se tomaron en cuenta los dos manuscritos publicados de este estudio, uno en el 2010 y otro en el 2014, así como tres resúmenes), el cual es un ECA de no-inferioridad que evaluó si el uso del equipo TARGIT fue no-inferior que la RAPO con irradiación mamaria completa en términos de eficacia clínica. Este estudio ha sido incluido en el presente dictamen y será descrito al detalle en secciones posteriores. Se identificaron además numerosas publicaciones relacionadas al estudio TARGIT-A que correspondían a "sub-estudios" que publicaron resultados para poblaciones correspondientes a uno o más centros donde se realizó el estudio. Estas publicaciones de "sub-estudios" no fueron incluidas en la revisión sistemática de eficacia clínica. Una de ellas la cual reportó desenlaces de calidad de vida para la población correspondiente a Alemania (Welzel et al. 2013) fue incluida pero en la revisión sistemática de calidad de vida.

Los resultados reportados en el ECA TARGIT-A serán detallados posteriormente. Brevemente, los autores señalaron que para toda la población de estudio las tasas de recurrencia local de cáncer de mama fueron más altas en el grupo tratado con TARGIT en comparación con aquellas tratadas con RAPO con irradiación mamaria completa a

los cinco años de seguimiento pero que esta diferencia no excedió el umbral de no-inferioridad establecido en 2.5%. Ante ello, los autores observaron que a pesar de que el estudio TARGIT-A reportó estos resultados a los cinco años de seguimiento, la mediana de seguimiento de todas las participantes fue en realidad dos años y cinco meses y solo 1222 (35%) participantes tuvieron efectivamente un seguimiento a cinco años. De esta manera, los autores expresaron su preocupación debido a que los riesgos estimados de recurrencia de cáncer de mama se calcularon cuando el seguimiento no se había completado para la mayoría de las pacientes incluidas.

En cuanto a la sobrevida global se reportó que los resultados no exhibieron diferencias clínicamente significativas entre ambos grupos (TARGIT frente a RAPO con irradiación mamaria completa). Con relación a las complicaciones, algunas como el seroma de herida fueron significativamente más frecuentes en el grupo TARGIT, mientras que la toxicidad grado 3 o 4 fue significativamente más frecuente en el grupo RAPO con irradiación mamaria parcial.

Resultados de la evaluación de costo-efectividad:

Se incluyeron tres publicaciones (dos correspondientes al mismo estudio de costo efectividad). De manera adicional, el fabricante del equipo TARGIT (Carl Zeiss UG, Alemania) envió un estudio de costo-efectividad para consideración, el cual fue evaluado por los autores de esta ETS. Por otro lado, los autores de esta ETS realizaron su propia evaluación económica elaborando un modelo analítico de decisión de costo-utilidad.

Los desenlaces de costos o costo-efectividad no han sido considerados dentro de la pregunta PICO (TABLA 3) de este dictamen, por lo que solo se mencionaran de manera general los resultados reportados por esta ETS a manera de referencia.

Las tres publicaciones (dos estudios) recabados por la revisión sistemática reportaron que la relación de costo-efectividad incremental (ICER) (ratio entre el costo promedio y el beneficio clínico promedio obtenido con una tecnología) parecía indicar que el equipo TARGIT fuese más costo-efectivo que la RAPO con irradiación mamaria completa.

La evaluación económica enviada por la empresa fabricante reportó que el equipo TARGIT estuvo asociado a un mayor número de QALYs frente a la RAPO con irradiación mamaria completa. Este estudio corresponde al publicado por Vaidya et al. (A. Vaidya et al. 2017) el cual ha sido incluido en el presente dictamen preliminar y ya ha sido descrito en secciones anteriores.

Finalmente, la evaluación económica basada en el modelo analítico de decisión de costo-utilidad elaborado por los autores de esta ETS concluyó que el equipo TARGIT se encuentra asociado a menores costos pero que es menos costo-efectiva que la RAPO con irradiación mamaria completa. Esto es porque se estimó que el equipo TARGIT se encuentra asociado con menos QALYs ganados.

Así, se aprecia una discordancia en los resultados de costo-efectividad de los diferentes estudios incluidos en comparación con el estudio realizado por los autores de esta ETS. De todos modos, todos los resultados, incluyendo los del modelo analítico de decisión de costo-utilidad se encuentran sujetos a incertidumbre debido a que los parámetros de progresión de enfermedad fueron obtenidos del único ECA disponible a la fecha (TARGIT-A) el cual reporta un seguimiento clínico de cinco años pero que tiene realmente una mediana de seguimiento de dos años cinco meses.

Resultados de la evaluación de calidad de vida:

Tan solo una publicación fue elegible para inclusión en esta revisión sistemática. Se trata de un “sub-estudio” del ECA TARGIT-A que reportó resultados de calidad de vida para la población correspondiente a un centro en Alemania. Cabe resaltar que el desenlace de calidad de vida no fue reportado en ninguna de las dos publicaciones del ECA TARGIT-A. Brevemente, el estudio incluido tuvo un tamaño de muestra de 88 pacientes y no reportó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio (TARGIT frente a RAPO con irradiación mamaria completa).

Conclusiones de esta ETS

Finalmente, los autores de esta ETS concluyeron que siendo que la evidencia concerniente a la eficacia clínica del equipo TARGIT frente a la RAPO con irradiación mamaria completa proviene de un solo ECA con limitaciones metodológicas importantes, existe incertidumbre acerca de dicho perfil de eficacia. Esta incertidumbre afecta también los resultados de los estudios económicos que puedan realizarse pues el estudio TARGIT-A es actualmente la única fuente de datos clínicos para alimentar los modelos. De manera adicional, expresaron que la confianza en los resultados de los estudios que reportaron calidad de vida es muy baja y los estimados no son generalizables a otras poblaciones, por lo que también recomendaron la realización de estudios adicionales que reporten este desenlace. Así, manifestaron que para la implementación del equipo TARGIT a nivel nacional en el Reino Unido se precisaría realizar una inversión significativa de recursos por parte del NHS para la compra de equipos y capacitación del personal clínico y no clínico. Ante ello, se requiere de estudios de efectividad clínica con mayores tiempos de seguimiento.

3. Ensayos Clínicos Aleatorizados

Targeted Intraoperative Radiotherapy versus Whole Breast Radiotherapy for Breast Cancer (TARGIT-A trial)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado pivotal¹³ que tuvo como objetivo evaluar si la eficacia clínica del equipo de radioterapia intraoperatoria con rayos X de baja dosis (TARGIT) fue inferior o no-inferior a la de la RAPO con irradiación mamaria completa. Este ECA tiene actualmente dos publicaciones que reportan desenlaces para la totalidad de las participantes incluidas en dos tiempos diferentes durante el periodo de seguimiento clínico (J. S. Vaidya et al. 2010; 2014). Este estudio se encuentra registrado en la base de datos ClinicalTrials.gov con número NCT00983684.

Metodología

El diseño del estudio corresponde a un ensayo clínico multicéntrico de no-inferioridad no-ciego que se llevó a cabo en 33 centros pertenecientes a 11 países en Europa, América del Norte y Oceanía. El seguimiento clínico inicialmente planificado fue de 10 años, sin embargo, la publicación más reciente (J. S. Vaidya et al. 2014) tiene una mediana de seguimiento de dos años cinco meses aunque reporta que sus resultados son a los cinco años de seguimiento.

¹³ Ensayo clínico que se realiza para obtener aprobación de comercialización por una agencia reguladora.

Los criterios de elegibilidad fueron: edad ≥ 45 años, cáncer de mama en etapa temprana (definido como T1 o T2 pequeño, N0 o N1, M0), y que sean elegibles para cirugía conservadora de mama (incluye pacientes con carcinoma ductal invasivo unifocal). El criterio de exclusión fue único: diagnóstico pre-operatorio de carcinoma lobular. Como los autores de este ECA lo han definido como un "ECA pragmático" (es decir, un ECA realizado en un contexto real), el protocolo permitió que cada uno de los centros participantes pueda usar criterios de elegibilidad más restringidos.

Este ECA incluyó un total de 3451 pacientes las cuales fueron aleatorizadas en dos estratos:

- El primer estrato se denominó "pre-patología" (n=2298). Aquí, las pacientes que cumplieron criterios de elegibilidad fueron aleatorizadas a recibir TARGIT durante la cirugía conservadora de mama o RAPO con irradiación mamaria completa después de la cirugía. Si por evaluación anatomopatológica se estimó que alguna de las pacientes aleatorizadas al brazo TARGIT tenía alto riesgo de recurrencia local, se le administró RAPO con irradiación mamaria completa por un periodo de cinco semanas.
- El segundo estrato se denominó "post-patología" (n=1153). Aquí las pacientes potencialmente elegibles fueron aquellas sometidas a la cirugía conservadora de mama cuyo examen anatomopatológico posterior arrojó resultados favorables (es decir, bajo riesgo de recurrencia local). De este grupo de pacientes, todas aquellas que cumplieron criterios de elegibilidad fueron aleatorizadas a recibir TARGIT durante un segundo procedimiento quirúrgico donde se abrió la herida operatoria para administrar la radioterapia intraoperatoria o fueron aleatorizadas a recibir RAPO con irradiación mamaria completa bajo el esquema convencional (es decir, después de la cirugía inicial conservadora de mama). Si en un segundo examen anatomopatológico se observaron hallazgos que indicasen alto riesgo de recurrencia local en alguna de las pacientes aleatorizadas a TARGIT, se administró RAPO con irradiación mamaria completa por un periodo de cinco semanas.
- Adicionalmente, algunas pacientes potencialmente elegibles para participación en el estudio tuvieron historia de cáncer de mama contralateral. Estas pacientes no fueron excluidas del estudio, sino que conformaron un tercer estrato y fueron también aleatorizadas a cualquiera de los dos brazos del estudio. El número final de pacientes que pertenecieron a este estrato no ha sido reportado.

Los parámetros de administración de la intervención (equipo TARGIT) comprendieron una dosis de radiación total de 20 Gy a la superficie del lecho tumoral la cual fue atenuada a 5-7 Gy a 1 cm de profundidad.

Los parámetros de administración del comparador (RAPO con irradiación mamaria completa) comprendieron una dosis de radiación total de 40-56 Gy (con o sin un *boost* adicional de 10-16 Gy). Debido a la naturaleza pragmática del estudio, los centros participantes tuvieron la libertad de administrar la RAPO de acuerdo con sus propios protocolos institucionales.

El desenlace primario del estudio fue la recurrencia local del cáncer de mama (confirmada mediante examen anatomopatológico). El desenlace secundario fue la toxicidad local o morbilidad asociada (hematoma, seroma, infección cutánea, lesiones en la piel, retraso en la cicatrización de herida y toxicidad grado 3 o 4 de acuerdo con la

escala *Radiation Therapy Oncology Group*). La sobrevida global fue reportada como un desenlace secundario en la segunda publicación (J. S. Vaidya et al. 2014), mas no en la primera (J. S. Vaidya et al. 2010).

Respecto a los métodos estadísticos se tiene que el margen de no-inferioridad fue una diferencia absoluta de 2.5% para el desenlace primario. De acuerdo con lo reportado por los autores de este ECA este margen de no-inferioridad fue escogido considerando una tasa de recurrencia local de 6% para la RAPO con irradiación mamaria completa (obtenida de un estudio publicado en 1999). Los autores además manifestaron que la diferencia absoluta de 2.5% fue escogida porque “parecía clínicamente aceptable para médicos y pacientes”. Así, el tamaño de muestra calculado para un poder de 80% y un nivel de significancia estadística de 0.05 fue de 2232 pacientes. No obstante, el reclutamiento de pacientes y la aleatorización continuó aún después de haber alcanzado el tamaño de muestra calculado con la finalidad de permitir desarrollar otros sub-protocolos de investigación. Inicialmente se planificó reclutar 1200 pacientes adicionales y el estudio cerró cuando se reclutaron 1219.

El análisis estadístico fue por intención a tratar. Para el desenlace de recurrencia local no se incluyó a las pacientes que finalmente terminaron en mastectomía. Se realizaron análisis independientes para cada estrato (pre-patología y post-patología). En la primera publicación (J. S. Vaidya et al. 2010) se censuraron los datos de todas las pacientes que terminaron en mastectomía o que retiraron el consentimiento informado. Para el resto de las pacientes se utilizó la prueba log-rank y se elaboraron curvas de Kaplan-Meier para evaluar tiempo a evento. El nivel de significancia estadística para el desenlace primario de recurrencia local fue de 0.01 mientras que para el desenlace de sobrevida fue de 0.05. En la segunda publicación (J. S. Vaidya et al. 2014) los estimados de no-inferioridad se analizaron calculando la diferencia de proporciones binomiales de la ocurrencia de recurrencia local entre los dos grupos (TARGIT y RAPO con irradiación mamaria completa). Este método de análisis no estuvo inicialmente considerado en el protocolo. Se realizaron también análisis independientes para cada estrato.

Resultados de recurrencia local:

Los resultados reportados en la publicación más reciente de este estudio son los siguientes:

	Equipo TARGIT	RAPO con irradiación mamaria completa	Diferencia absoluta según curvas Kaplan Meier a 5 años
Todas las pacientes (n=3375)	3.3% IC95% (2.1, 5.1) n=23/1679	1.3% IC95% (0.7, 2.5) n=11/1696	2% p=0.042 (IC95% NR) n=12
Estrato “pre-patología” (n=2234)	2.1% IC95% (1.1, 4.2) n=10/1107	1.1% IC95% (0.5, 2.5) n=6/1127	1% p=0.31 (IC95% NR) n=4
Estrato “post-patología” (n=1141)	4% IC95% (3.0, 9.7) n=13/572	1.7% IC95% (0.6-4.9) n=5/569	3.7% p=0.069 (IC95% NR) n=8

TABLA 5. Tasas y eventos de recurrencia local, riesgo acumulativo a los cinco años de seguimiento de acuerdo con la prueba log-rank y curvas de Kaplan-Meier. Fuente: Vaidya et al. 2010, 2014. NR= no reportado, IC95%= intervalo de confianza al 95%.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para las tasas de recurrencia local entre ambos grupos de estudio tanto para la toda la población como para las cohortes “pre-patología” y “post-patología”. A pesar de ello, los autores señalaron que el estimado puntual de la diferencia absoluta de las tasas de recurrencia local observada no sobrepasó el margen de no-inferioridad en el estrato “pre-patología” y en toda la cohorte de pacientes participantes, sin embargo, no se reportaron los intervalos de confianza para dicho estimado.

	Mediana de seguimiento	Eventos	Diferencia absoluta según proporciones binomiales	Valor p para no-inferioridad
Todas las pacientes (n=3451)	2 años 5 meses	34	0.72% IC95% (0.2, 1.3)	<0.0001
Cohorte “madura” (n=2232)	3 años 7 meses	32	1.13% IC95% (0.3, 2.0)	0.0040
Cohorte “temprana” (n=1222)	5 años	23	1.14% IC95% (-0.1, 2.4)	0.0400

TABLA 6. Cálculo del valor p de no-inferioridad según las proporciones binomiales para el desenlace de recurrencia local. Fuente: Vaidya et al. 2014. Cohorte madura= consiste en todas aquellas pacientes cuyos resultados fueron reportados en la publicación de Vaidya et al. 2010, Cohorte temprana= todas aquellas pacientes incluidas en el estudio durante sus últimos cuatro años, IC95%= intervalo de confianza al 95%.

Para poder demostrar la “estabilidad” de los resultados a través del tiempo (hasta los cinco años de seguimiento), los autores realizaron un análisis que consistió en calcular la diferencia de las proporciones binomiales de la ocurrencia de recurrencia local. Con este método, los autores estimaron y reportaron valores p de no-inferioridad “estadísticamente significativos” para la cohorte de todas las participantes del estudio y la cohorte “madura”. Con estos resultados los autores afirmaron que las diferencias en la ocurrencia de recurrencia local entre TARGIT y la RAPO con irradiación mamaria completa permanecen estables aún con periodos más largos de seguimiento.

Es importante señalar que para calcular las proporciones binomiales a los cinco años de seguimiento se asumió que todas las pacientes quienes aún no habían alcanzado realmente los cinco años de seguimiento no experimentaron el desenlace de interés (recurrencia local). En consecuencia, esta asunción tiende a subestimar el riesgo de recurrencia local a los cinco años y decanta en la estimación errónea del riesgo de recurrencia local cuando el seguimiento a cinco años aún no se ha alcanzado para la gran mayoría de pacientes. Por este motivo, los resultados de este análisis deben ser tomados con mucha cautela.

Al respecto, otros investigadores han tenido también dudas acerca la fiabilidad de los resultados reportados por este estudio. Pues los autores concluyeron que el equipo TARGIT fue no-inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa basados en los intervalos de confianza del análisis de diferencia de proporciones binomiales (TABLA 6) en lugar de basarse en los intervalos de confianza obtenidos por la prueba log-rank y las curvas de Kaplan-Meier (TABLA 5) los cuales no fueron reportados en ninguno de los dos manuscritos (National Institute for Health and Care Excellence 2018).

Así, el grupo evaluador conformado por NIHR para trabajar en la guía de evaluación tecnológica TA501 de NICE, solicitó a los autores de este estudio la siguiente información adicional:

- Números absolutos de eventos de recurrencia local y mortalidad
- Análisis de Kaplan-Meier que incluya datos de todas las pacientes en el punto de seguimiento clínico más reciente para cada brazo del estudio y que muestre el riesgo acumulativo de recurrencia local y mortalidad en el tiempo.
- Diferencia absoluta en los estimados Kaplan-Meier de los riesgos de recurrencia local y mortalidad a los cinco años para cada brazo del estudio, así como los correspondientes intervalos de confianza al 95%.
- El conjunto de datos completos o *dataset* correspondiente a todas las pacientes incluidas en el estudio para poder verificar independientemente los análisis y resultados entregados.

Los resultados obtenidos con la información adicional fueron los siguientes:

	Equipo TARGIT	RAPO con irradiación mamaria completa	Diferencia absoluta según curvas Kaplan Meier a 5 años
Todas las pacientes (n=3375)	n=23/1679	n=11/1696	2% IC95% (-0.14, 4.14) n=12
Estrato "pre-patología" (n=2234)	n=10/1107	n=5/569	1% IC95% (-0.68, 2.68)

TABLA 7. Diferencia de riesgo acumulativo a los cinco años de seguimiento de acuerdo con la prueba log-rank y curvas de Kaplan-Meier. Fuente: NICE. IC95%= intervalo de confianza al 95%.

Se observa que tanto para la cohorte de todas las pacientes incluidas en el estudio como para la cohorte "pre-patología" los intervalos de confianza para los estimados de diferencia absoluta entre las tasas de recurrencia local entre ambos grupos (TARGIT y RAPO) incluyen el valor de no diferencia y que el límite superior sobrepasa el margen de no-inferioridad. De este modo, se conoce que el equipo TARGIT no ha demostrado ser no-inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa en términos de recurrencia local. Siendo que la hipótesis nula de este estudio de no inferioridad no ha podido ser rechazada, se podría concluir también que existe una posibilidad que el equipo TARGIT sea realmente inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa.

Resultados de sobrevida global:

Este fue considerado un desenlace secundario en la segunda publicación de este estudio (J. S. Vaidya et al. 2014). Este desenlace fue definido como tiempo a evento para experimentar mortalidad y se reportó como mortalidad global, mortalidad relacionada a cáncer de mama y mortalidad no relacionada a cáncer de mama.

Brevemente, para todas las participantes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad global entre ambos grupos de estudio (37/1721 [3.9%] para TARGIT vs. 51/1730 [5.3%] para RAPO, diferencia absoluta -1.4%, IC95% [-3.67, 0.91]¹⁴ p=0.099). Cuando se reportó la mortalidad relacionada a cáncer de mama tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (20/1721 [2.6%] para TARGIT vs. 16/1730 [1.9%] para RAPO, p=0.56). En el caso de la mortalidad no asociada a cáncer de mama, se observaron

¹⁴ Intervalo de confianza al 95% no publicado en ninguno de los dos manuscritos, fue tomado de la información adicional enviada por los autores a NICE.

diferencias clínicamente significativas que favorecieron al grupo TARGIT (17/1721 [1.4%] vs. 35/1730 [3.5%], $p=0.0086$).

Las causas de mortalidad no asociadas a cáncer de mama observadas en el estudio fueron: otros cánceres, causas cardiovasculares (cardíacas, accidente cerebrovascular, isquemia intestinal), entre otros.

Siendo que este estudio es un ensayo clínico de no-inferioridad, no queda claro el por qué se realizaron análisis convencionales o de superioridad para estimar los resultados para este desenlace. De todos modos, con los resultados reportados se puede inferir con considerable incertidumbre que no se encontraron diferencias significativas para las tasas de mortalidad por cualquier causa ni mortalidad relacionada a cáncer de mama entre ambos grupos de estudio (TARGIT frente a RAPO con irradiación mamaria completa).

No obstante, los autores han reportado en la publicación más reciente (J. S. Vaidya et al. 2014) que el equipo TARGIT se encuentra asociado de manera estadísticamente significativa a una menor ocurrencia de mortalidad por causas no relacionadas al cáncer de mama. Llama la atención que los autores de estudio utilicen este resultado para comunicar que las menores tasas de mortalidad no asociadas a cáncer de mama son atribuibles a menores muertes de causa cardiovascular y de otros cánceres presumiblemente porque el equipo TARGIT, al ser una terapia dirigida solamente al lecho tumoral, sea menos tóxica que la RAPO con irradiación mamaria completa. En ese sentido es preciso aclarar que los eventos de mortalidad no asociada a cáncer de mama observados durante el estudio fueron muy escasos, de hecho, ocurrieron 17 muertes de 1721 (<1%) pacientes en el grupo TARGIT y 35 de 1730 (2%) pacientes en el grupo RAPO. Dado que el número de eventos fue muy escaso, cabe la real posibilidad de haber incurrido en un error tipo 2 por falta de poder, es decir, de que las diferencias observadas sean atribuibles al azar. Por ello, es preocupante que los autores hagan afirmaciones de causalidad sin haber considerado previamente otras explicaciones alternas a los resultados observados.

Resultados de toxicidad local o morbilidad asociada (seguridad)

Brevemente, este desenlace secundario fue reportado como “complicaciones tempranas” y como “complicaciones clínicamente significativas” en la primera publicación mientras que en la segunda publicación (J. S. Vaidya et al. 2010) se reportaron “complicaciones que se experimentaron a los seis meses después de la aleatorización” y “complicaciones relacionadas a la radioterapia” (grado de toxicidad de acuerdo a RTOG) (J. S. Vaidya et al. 2014).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la ocurrencia de cualquier complicación temprana entre los grupos de estudio (196/1113 [17.6%] para TARGIT vs. 174/1119 [15.5%] para RAPO, $p=0.19$). En cuanto a las complicaciones clínicamente significativas se observó significativamente mayor ocurrencia de seroma que requirió tres o más aspiraciones en el grupo TARGIT en comparación con el grupo aleatorizado a RAPO (23/1113 [2.1%] vs. 9/1119 [0.8%], $p=0.012$); mientras que se observó significativamente mayor frecuencia de toxicidad grado 3 o 4 en el grupo aleatorizado a RAPO frente al aleatorizado a TARGIT (6/1113 [0.5%] vs. 23/1119 [2.1%], $p=0.002$). Cabe señalar que ninguna paciente experimentó toxicidad grado 4. Finalmente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la

ocurrencia de complicaciones que se experimentaron a los seis meses después de la aleatorización entre ambos grupos de estudio.

De manera similar al desenlace previo, no queda claro cuál es el sustento de utilizar análisis convencionales o de superioridad para estimar los resultados para este desenlace. Siendo que el número de eventos fue escaso, cabe también la posibilidad de considerar la intervención del azar en los resultados que fueron reportados como "estadísticamente significativos". De esta manera, estos resultados acerca del perfil de seguridad deben tomarse únicamente como exploratorios.

Análisis Crítico

Las principales limitaciones metodológicas de este estudio consisten en la determinación del margen de no-inferioridad, una interpretación equívoca de los resultados obtenidos (sin considerar los intervalos de confianza o atribuyendo causalidad sin considerar explicaciones alternativas como para el caso de mortalidad no asociada a cáncer de mama) y un periodo de seguimiento clínico incompleto (mediana de seguimiento de dos años cinco meses pero se reportaron resultados para cinco años de seguimiento).

La elección del margen de no-inferioridad puede considerarse controversial debido a que se basó en estimados subjetivos de aceptabilidad clínica por parte de médicos y pacientes. Por otra parte, la tasa de recurrencia local de 6% para la RAPO fue obtenida de un estudio publicado en 1999, sin embargo, durante la década siguiente y al momento del primer análisis (2010), y en la actualidad, las tasas de recurrencia local de RAPO han demostrado ser considerablemente menores. En ese sentido, los autores citan dos estudios de preferencia de pacientes en donde se sugiere que las pacientes estarían dispuestas a aceptar un aumento en el riesgo de recurrencia local a cambio de la conveniencia del tratamiento con el equipo TARGIT (Alvarado et al. 2014; Joseph et al. 2006). No obstante, debe tenerse en cuenta que estos estudios se llevaron a cabo en contextos en los que la RAPO generalmente se entrega entre 5 y 6 semanas y no se conoce si la preferencia del paciente sería similar considerando otros esquemas de RAPO más cortos como aquellos de 3 semanas o cinco días.

Por otro lado, es importante notar que para una correcta interpretación de los resultados de un estudio de no-inferioridad los estimados puntuales por sí solos no son suficientes. Es importante considerar también los intervalos de confianza y compararlos con el margen de no inferioridad. En el caso de este ECA, los autores afirman que TARGIT fue no-inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa en términos del desenlace primario de recurrencia local sin haber reportado ni haber tenido en cuenta que el límite superior del intervalo de confianza sobrepasaba el margen de no-inferioridad tanto para la cohorte "pre-patología" y la cohorte que incluía a todas las pacientes participantes en el estudio.

Adicionalmente, algunos autores consideran que el tiempo de seguimiento clínico del ECA TARGIT-A es muy corto como para poder evaluar de manera confiable la eficacia clínica del equipo TARGIT comparado con la RAPO con irradiación mamaria completa. Cabe recordar que la mediana de seguimiento en la última publicación (J. S. Vaidya et al. 2014) fue de dos años cinco meses y tan solo 35% de las pacientes habían completado un tiempo de seguimiento de cinco años al momento del análisis. No obstante, los autores consideraron que todas aquellas pacientes que fueron vistas por

última vez un año antes del cierre de la base de datos tuvieron un seguimiento de cinco años. En consecuencia, podría considerarse erróneo reportar en la publicación "resultados a los cinco años".

Finalmente, existen algunas fuentes adicionales de sesgo como ejemplo, los conflictos de interés. Estos fueron los mismos declarados para ambas publicaciones ((J. S. Vaidya et al. 2010; 2014): el autor principal recibió financiamiento para investigación y honorarios de la empresa fabricante del equipo TARGIT (Carl Zeiss UG, Alemania), uno de los autores es consultor de la empresa fabricante y recibe honorarios mensualmente, otro autor ha recibido financiamiento para investigación por parte de la empresa fabricante y otros dos autores también han recibido honorarios de dicha empresa. De manera adicional, la empresa fabricante ha financiado los gastos de viaje de los autores que asistieron a conferencias o encuentros científicos relacionados al equipo TARGIT.

En resumen, este estudio responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar y ha sido realizado utilizando como comparador tecnologías de RAPO similares a las que se encuentran disponibles en la institución. A la fecha, este es el único ECA que ha evaluado la eficacia del equipo TARGIT frente a la RAPO con irradiación mamaria completa, sin embargo, los resultados reportados por las dos publicaciones de este estudio aún son inmaduros y se encuentran oscurecidos por importantes limitaciones metodológicas. En consecuencia, la confianza en los resultados de este estudio es baja debido a que el perfil de eficacia clínica del equipo TARGIT comparado con la RAPO con irradiación mamaria parcial es incierto.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone un análisis de la mejor evidencia disponible a la fecha (diciembre 2019) respecto a la eficacia y seguridad del equipo de radioterapia dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT) en comparación con la RAPO con irradiación mamaria completa para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama en etapas tempranas que sean sometidas a cirugía conservadora de mama.

La cirugía conservadora de mama seguida de la RAPO con irradiación mamaria completa es actualmente el estándar de tratamiento para las pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas (Strnad et al. 2011; National Comprehensive Cancer Network 2019). La RAPO tiene como objetivo principal prevenir la recurrencia local del cáncer de mama y se ha convertido en parte integral del tratamiento. Esto es debido a que se la ha asociado en numerosos estudios a una reducción significativa del riesgo de recurrencia local y a un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia global comparada con no recibir radioterapia alguna (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2011).

De acuerdo con algunas guías clínicas, el esquema tradicional de RAPO con irradiación mamaria completa tiene una duración aproximada de cinco a seis semanas. No obstante, existen también esquemas de tratamiento más cortos a los cuales se les denomina "esquemas hipofraccionados" que permiten reducir el periodo de tratamiento a tres semanas. Actualmente, los esquemas hipofraccionados de RAPO con irradiación mamaria completa son avalados por evidencia científica y recomendados también por las guías de práctica clínica (National Comprehensive Cancer Network 2019; Smith et al. 2009).

A pesar de ello, se ha reportado que algunas pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas estarían en riesgo de no recibir RAPO después de la cirugía conservadora de mama o eligen someterse a una mastectomía debido a la duración de los esquemas de RAPO, edad avanzada, distancias muy alejadas de los hospitales y al estatus socioeconómico (Athas et al. 2000; Du Xianglin and Gor 2007).

Basados en el hecho que la mayoría de recurrencias locales ocurren en el lecho tumoral o cerca de éste después de la cirugía conservadora de mama (U. Veronesi et al. 2001; Kurtz et al. 1989) se ha desarrollado una nueva modalidad de RAPO a la cual se le conoce como irradiación mamaria parcial acelerada (APBI). Esta modalidad permite dirigir la radioterapia a la zona del lecho tumoral y alrededores, pero no a la mama completa acortando así el periodo de tratamiento hasta a cinco días. (Umberto Veronesi et al. 2013; J. S. Vaidya et al. 2010; 2014)

La radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT) es una forma innovadora de APBI. Consiste en administrar una sola dosis de radiación al lecho tumoral durante la cirugía conservadora de mama después de la escisión del tumor y antes de cerrar las capas de tejidos. Así, la principal ventaja propuesta de esta nueva tecnología es la capacidad para acortar a un solo día el periodo de tratamiento (J. S. Vaidya et al. 2004).

Actualmente en EsSalud, se cuenta con tecnologías sanitarias que permiten ofrecer a las pacientes con cáncer de mama una RAPO bajo cualquiera de sus modalidades

(convencional, hipofraccionada o APBI post-operatoria). Con todo esto, los médicos especialistas de las RPA y RPR han señalado que existen dificultades logísticas para ofrecer RAPO. Entre ellas podemos citar, la tercerización del servicio en la RPA y la saturación del servicio de radioterapia de la RPR. Ante ello, los médicos especialistas han propuesto al IETSI la evaluación del equipo TARGIT para ser considerado como alternativa disponible en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas que hayan sido sometidas a cirugía conservadora de mama.

Ante esta solicitud, el IETSI ha desarrollado el presente dictamen preliminar. Para este fin, se ha realizado una búsqueda bibliográfica una selección sistemática de la evidencia. Así, se han incluido tres GPC, dos ETS y un ECA que responden a la pregunta PICO (TABLA 3).

Se han incluido tres GPC internacionales que son las más recientemente publicadas en la literatura científica. La primera GPC corresponde a la NCCN quienes recomiendan en base a evidencia de alto nivel metodológico ofrecer RAPO (irradiación mamaria completa) con o sin un "boost", RAPO (irradiación mamaria parcial o APBI) en pacientes cuidadosamente seleccionadas de acuerdo con los criterios de ASTRO y omisión de la radioterapia en pacientes adultas mayores seleccionadas que recibirán tratamiento endocrino. La segunda GPC corresponde a la guía elaborada por NICE en la que se realiza una evaluación de la tecnología TARGIT y emite recomendaciones para la práctica clínica. Brevemente, NICE indica que la práctica clínica estándar para el cáncer de mama en etapas tempranas y localmente avanzado (CG80) (National Institute for Health and Care Excellence 2017) consiste en ofrecer RAPO en esquemas cortos (hipofraccionados) a las pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama. NICE no recomienda el uso generalizado del equipo TARGIT como alternativa de radioterapia adyuvante e indica que el uso de este equipo se encuentra autorizado únicamente para fines de investigación. Finalmente, la tercera GPC corresponde a la última actualización de las guías ASTRO en donde se recomienda ofrecer irradiación mamaria parcial (APBI) en sus distintas modalidades (con haz externo o con braquiterapia) en pacientes cuidadosamente seleccionadas con bajo riesgo de recurrencia. ASTRO coincide con NICE en recomendar el uso del equipo TARGIT únicamente en los contextos de investigación bajo rigurosa supervisión.

Como se puede observar, la GPC de la NCCN no menciona el uso del equipo TARGIT entre sus recomendaciones mientras que las GPC de NICE y ASTRO han desaconsejado su uso clínico rutinario y permiten su uso únicamente dentro de escenarios de investigación clínica. Cuando se trasladan estas recomendaciones al contexto de EsSalud, se puede evidenciar que la institución se encuentra alineada con las GPC internacionales pues no solo cuenta con las tecnologías que son el estándar de radioterapia para cáncer de mama en etapas tempranas (aceleradores lineales para RAPO con irradiación mamaria completa), sino que además cuenta con tecnologías que son alternativas de RAPO con esquemas más cortos (aceleradores lineales para esquemas hipofraccionados y APBI con haz externo y un equipo de braquiterapia).

En relación con las ETS, se han incluido dos estudios. El primero corresponde a un análisis de costo-efectividad realizado por la empresa fabricante del equipo TARGIT (Carl Zeiss UG, Alemania) (A. Vaidya et al. 2017) la cual concluyó que este equipo se encontró asociado a menores costos y ganó 0.18 QALYs más que la RAPO con irradiación mamaria completa. La segunda ETS corresponde a un estudio realizado por

investigadores del NIHR del Reino Unido (Picot et al. 2015) quienes desarrollaron tres revisiones sistemáticas, una para evaluar eficacia clínica, una para evaluar calidad de vida y otra para evaluar costo-efectividad, además realizaron un modelo analítico de decisión de costo-utilidad. Brevemente, los autores concluyeron que existe incertidumbre acerca del perfil de eficacia del equipo TARGIT. El análisis económico concluyó que el equipo TARGIT se encontró asociado a menores costos, pero fue menos costo-efectiva que la RAPO con irradiación mamaria completa debido a que estuvo asociado con menos QALYs ganados. Finalmente, no se pudieron formular conclusiones acerca del impacto del equipo TARGIT en la calidad de vida de las pacientes debido a que no se contó con evidencia suficiente.

Como se puede apreciar, las dos ETS incluidas presentan resultados discordantes, además de haber sido realizadas desde dos perspectivas diferentes: la industria (A. Vaidya et al. 2017) y los financiadores de tecnologías sanitarias (Picot et al. 2015). Cabe señalar que los parámetros clínicos utilizados para ambas ETS fueron obtenidos de un único ECA que evalúa la eficacia del equipo TARGIT frente a RAPO con irradiación mamaria completa (J. S. Vaidya et al. 2010; 2014). No obstante, el ETS realizada por la industria (A. Vaidya et al. 2017) no consideró los datos provenientes de todas las cohortes de pacientes incluidas en dicho ECA, sino que extrajo resultados correspondientes solo a un estrato de las pacientes. De todos modos, los resultados de estas dos ETS (A. Vaidya et al. 2017; Picot et al. 2015), aunque discordantes, se encuentran sujetos a incertidumbre debido a que los parámetros de progresión de enfermedad fueron obtenidos del único ECA disponible a la fecha (J. S. Vaidya et al. 2010; 2014), el cual como ya se ha expuesto en secciones anteriores, posee importantes limitaciones que disminuyen la confianza en sus resultados. Por otro lado, cabe señalar que ambas ETS fueron realizadas en el contexto de salud del Reino Unido por lo que los parámetros económicos utilizados en sus análisis tienen muy poca probabilidad de ser generalizables a otros contextos internacionales como el de EsSalud.

Finalmente, se ha encontrado solo un ECA publicado en la literatura que comparó la eficacia y seguridad del equipo TARGIT frente a la terapia estándar de RAPO con irradiación mamaria completa (J. S. Vaidya et al. 2010; 2014). Brevemente, este ECA denominado TARGIT-A fue no-ciego y tuvo un diseño de no-inferioridad. Para 67% de las participantes, la aleatorización ocurrió al momento de someterse a la cirugía conservadora de mama (estrato "pre-patología"). Para 33% de las pacientes participantes, los resultados de la anatomo-patología se encontraron disponibles antes de la aleatorización (estrato "post-patología") por lo que solo aquellas con bajo riesgo de recurrencia fueron aleatorizadas a recibir TARGIT (en una segunda intervención quirúrgica) o RAPO con irradiación mamaria completa. El protocolo de estudio indicó que todas aquellas pacientes aleatorizadas al brazo TARGIT que tuvieran alto riesgo de recurrencia local (en un primer o segundo examen anatomo-patológico), recibieran RAPO con irradiación mamaria completa después de haber recibido TARGIT. De esta manera, la RAPO con irradiación mamaria completa fue administrada a 15% de las pacientes aleatorizadas al brazo TARGIT.

Los resultados observados fueron una mayor tasa de recurrencia local en el brazo TARGIT (3.3%) comparado con RAPO (1.3%) que no fue estadísticamente significativa ($p=0.42$). No obstante, los autores concluyeron que el estimado puntual de la diferencia entre las tasas de ocurrencia de recurrencia local entre TARGIT y RAPO (2%) no sobrepasó el margen pre-establecido de no-inferioridad (2.5%) y que por ello, el equipo

TARGIT fue declarado “no-inferior” a la RAPO con irradiación mamaria completa. Con esto, los autores sugieren que el equipo TARGIT debería encontrarse disponible como alternativa a la RAPO para pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas.

Estas conclusiones han sido severamente cuestionadas por varios investigadores y clínicos alrededor del mundo quienes han expresado duda acerca de la fiabilidad de los resultados presentados y consideran que son necesarios estudios con mayores tiempos de seguimiento para poder informar decisiones clínicas (Haviland et al. 2014; Cuzick 2014; Hepel and Wazer 2015; Zietman 2015; Kirby et al. 2015). Ante ello, el equipo técnico del IETSI, realizó una evaluación concienzuda de este ECA para evaluar su validez.

Brevemente, se ha evidenciado un mal uso de los criterios de no-inferioridad pues las conclusiones de los autores que declaran no-inferioridad se basan únicamente en los estimados puntuales de la diferencia absoluta de las tasas de recurrencia local entre los brazos del estudio (TARGIT vs. RAPO con irradiación mamaria completa). Se conoce que la interpretación de los estudios de no-inferioridad debe considerar que el límite superior del intervalo de confianza no exceda el margen de no-inferioridad. No obstante, los autores de este ECA no publicaron los intervalos de confianza calculados y estos fueron obtenidos de otras fuentes ajenas al estudio. Con los intervalos de confianza, se pudo evidenciar que TARGIT no demostró ser no-inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa, es decir, la RAPO es superior al equipo TARGIT en términos de recurrencia local del cáncer de mama. Estas observaciones también fueron hechas por NICE y por distintos autores (National Institute for Health and Care Excellence 2018; Picot et al. 2015; Cuzick 2014).

Por otro lado, otra de las críticas principales a este ECA estuvo relacionada al periodo de seguimiento clínico, pues a pesar de reportarse resultados a los “cinco años de seguimiento” se evidenció que la mediana de seguimiento del estudio fue de dos años cinco meses y que menos de 20% de las pacientes habían completado el seguimiento a cinco años. Para algunos investigadores y clínicos, ha sido inapropiado que los autores de este ECA elaboren conclusiones de eficacia y seguridad del equipo TARGIT debido a que las pacientes incluidas en este ECA son pacientes con bajo riesgo de recurrencia (tumores pequeños, ER+) (Hepel and Wazer 2015). En este grupo de pacientes, no se espera que ocurran desenlaces importantes antes de los cinco años (Hughes et al. 2013). Además, en este ECA, las pacientes aleatorizadas al equipo TARGIT quienes tuvieron una anatomopatología consistente con “alto riesgo” de recurrencia recibieron además RAPO con irradiación mamaria completa, obscureciendo cualquier diferencia de recurrencia entre las tecnologías comparadas.

Es importante notar también que la controversia referente a los resultados reportados por el ECA TARGIT-A se ha hecho evidente en las numerosas comunicaciones cortas enviadas a revistas científicas indizadas como *International Journal of Radiation Oncology* (Zietman 2015)¹⁵ y *The Lancet*¹⁶ que siguieron a la publicación del último manuscrito de este ECA. De relevancia, se puede mencionar que el expresidente del comité de monitorización de datos del ECA TARGIT-A emitió una carta al editor donde

¹⁵ https://www.ioert.com.au/uploads/1/5/1/8/15181560/2015_wazer_et_al_targit_debate.pdf

¹⁶ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol383no9930/PIIS0140-6736\(14\)X6084-8](https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol383no9930/PIIS0140-6736(14)X6084-8)

expuso, según sus palabras, "que el ECA TARGIT-A es un buen ejemplo de intentar hacer que los datos se ajusten a una hipótesis preexistente, hay varias deficiencias mayores en el análisis" (Cuzick 2014). Este autor criticó con detalle el mal uso de los márgenes de no-inferioridad, el uso de análisis estadísticos no convencionales (como las proporciones binomiales) sin justificación, la información equívoca de los tiempos de seguimiento, así como la elaboración de las conclusiones generales del estudio basadas solo en un sub-grupo de la población. Este autor declaró que fue destituido de la presidencia de monitorización de datos del estudio antes que pudiera renunciar formalmente.

Otras limitaciones metodológicas de este ECA ya han sido descritas en secciones anteriores. Brevemente, cuando se han evaluado otros desenlaces de relevancia clínica, como la sobrevida o el perfil de seguridad, no se ha respetado la metodología de no inferioridad, sino que se utilizaron análisis convencionales sin que el desenlace primario haya demostrado no-inferioridad. Los autores reportaron que no se encontraron diferencias significativas entre la ocurrencia de mortalidad ni eventos adversos entre los grupos de estudio (TARGIT frente a RAPO con irradiación mamaria completa).

En resumen, a la fecha tan solo un ECA ha evaluado la eficacia clínica del equipo TARGIT frente al estándar de práctica clínica internacional (actualmente disponible en EsSalud) que es la RAPO (en esquemas convencionales o hipofraccionados). Como se ha podido evidenciar este estudio posee numerosas deficiencias metodológicas que amenazan su validez interna y por ende la validez de sus conclusiones. De esta manera, solo se puede concluir que, a la fecha, el equipo TARGIT no ha demostrado ser no-inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa. Esto quiere decir que la RAPO es superior y que existe una real posibilidad que el perfil de eficacia clínica del equipo TARGIT sea inferior al de la RAPO.

Al respecto, otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias han expresado también su posición respecto al equipo TARGIT. En ese sentido, el IETSI coincide con NICE en que la evidencia científica aún es inmadura, que la no-inferioridad del equipo TARGIT frente a RAPO no ha sido demostrada y que el uso clínico generalizado del equipo TARGIT no puede ser recomendado con la evidencia disponible a la fecha (National Institute for Health and Care Excellence 2018).

Por todo lo anterior, con la evidencia disponible a la fecha sobre el equipo TARGIT, y considerando su alto costo (de implementación y mantenimiento), al momento, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para el contexto de un sistema público como EsSalud, siendo que es altamente incierto que exista, a vista de la evidencia científica al momento disponible, un beneficio clínico neto de esta tecnología en comparación con la RAPO con irradiación mamaria completa (en esquema convencional o hipofraccionado) actualmente disponible en la Institución. Es de notar que invertir en tecnologías para las que no se tenga sustento técnico suficiente de que ofrezcan un beneficio neto frente a las alternativas disponibles significaría una inversión innecesaria de los recursos limitados que tienen en general los sistemas públicos de salud, pudiendo ello además amenazar la financiación de otras tecnologías basadas en evidencia científica que sí ofrecen beneficios a los pacientes.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone un análisis la mejor evidencia disponible a la fecha (diciembre 2019) respecto a la eficacia y seguridad del uso del equipo de radioterapia intraoperatoria dirigida con rayos X de baja dosis (TARGIT) en comparación con la RAPO con irradiación mamaria completa en pacientes adultas con cáncer de mama en etapas tempranas.
- Actualmente las pacientes de EsSalud con cáncer de mama en etapas tempranas son manejadas de acuerdo con los estándares de práctica clínica internacionales. Es decir, a estas pacientes se les realiza una cirugía conservadora de mama (lumpectomía) y se les ofrece RAPO con irradiación de mama completa posterior a la cirugía en esquemas de tratamiento diarios que tienen una duración de hasta cinco o seis semanas.
- Además, EsSalud cuenta actualmente con tecnologías que permiten ofrecer otras modalidades de RAPO como por ejemplo esquemas hipofraccionados de duración de hasta tres semanas (que también constituyen un estándar de tratamiento internacional), además de otras tecnologías que permiten ofrecer irradiación mamaria parcial acelerada (APBI) mediante haz externo o braquiterapia (las cuales son alternativas basadas en evidencia científica).
- Con todo esto, los médicos especialistas de las RPA y RPR argumentan que los esquemas de radioterapia actualmente disponibles en EsSalud se encuentran sujetos a limitaciones logísticas por lo cual proponen al IETSI realizar la evaluación del equipo TARGIT como una alternativa terapéutica a los esquemas de radioterapia actualmente disponibles en la institución. La principal justificación de esta solicitud radica en que el equipo TARGIT permite realizar la radioterapia directamente al lecho tumoral (después de la escisión del tumor) durante la cirugía, acortando el tratamiento de radioterapia adyuvante a una sola sesión en un solo día.
- Ante ello, el IETSI ha desarrollado el presente dictamen preliminar. Como producto de una búsqueda bibliográfica y una selección sistemática de la evidencia, se han incluido tres guías de práctica clínica (GPC), dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que respondieron a la pregunta PICO.
- Ninguna de las tres GPC recomienda el uso generalizado del equipo TARGIT. Las GPC de NICE y ASTRO hacen énfasis en que el equipo TARGIT debe ser utilizado únicamente en el contexto de la investigación pues aún no se cuenta con evidencia sólida de eficacia ni seguridad.
- Las dos ETS tuvieron resultados discordantes. Una fue realizada por la industria y concluyó que el equipo TARGIT estuvo asociado a más QALYs ganados que la RAPO con irradiación mamaria completa y por lo tanto fue más costo-efectivo. La segunda ETS fue realizada por una entidad financiadora de tecnologías sanitarias y concluyó que la eficacia clínica del equipo TARGIT es incierta y que, aunque el equipo TARGIT se asoció a menores costos, éste no fue más costo-efectivo que la RAPO pues se le asoció con menos QALYs ganados.
- El ECA incluido fue un ensayo pivotal de no-inferioridad que respondió directamente a la pregunta PICO. Brevemente este ECA reportó que el equipo TARGIT fue no



inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa en el desenlace primario de recurrencia local del cáncer de mama a los cinco años de seguimiento. Los autores realizaron estas conclusiones basados en el estimado puntual de la diferencia absoluta de las tasas de recurrencia local entre el brazo de pacientes aleatorizadas a TARGIT y el brazo de pacientes aleatorizadas a RAPO con irradiación mamaria completa.

- No obstante, este ECA tiene importantes limitaciones metodológicas que amenazan la validez de sus resultados y conclusiones. Entre ellas se puede mencionar que los autores no reportaron el intervalo de confianza del estimado de la diferencia absoluta de las tasas de recurrencia local. Cuando se obtuvo el intervalo de confianza, se observó que el límite superior sobrepasaba el margen de no-inferioridad preestablecido. Por lo tanto, el equipo TARGIT no pudo demostrar ser no-inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa. Ante ello se puede concluir que la eficacia de la RAPO fue superior.
- Otra limitación importante es el reporte equívoco de los resultados a los cinco años de seguimiento clínico. Al respecto se observó que la mediana de seguimiento para todas las participantes fue de dos años cinco meses por lo que realizar estimaciones a los cinco años cuando tan solo una minoría de pacientes habían completado efectivamente el seguimiento de cinco años puede llevar a resultados y conclusiones que no sean exactas.
- Finalmente, cabe recalcar que siendo este el único ECA que evaluó la eficacia clínica del equipo TARGIT como alternativa terapéutica frente al estándar de radioterapia que es la RAPO con irradiación mamaria completa, se puede concluir que la evidencia es aún inmadura para poder sustentar la toma de decisiones. Esto tiene especial relevancia cuando se toma en cuenta que la mayoría de las pacientes incluidas en el ECA fueron pacientes con bajo riesgo de recurrencia local por lo que no se esperaría que presente ocurrencia de recurrencia antes de los cinco años de seguimiento.
- En resumen, con la evidencia disponible a la fecha se puede concluir que el equipo TARGIT no es no-inferior a la RAPO con irradiación mamaria completa, y que su perfil de eficacia y seguridad es aún incierto. Es debido a ello que las GPC internacionales aún no han recomendado su uso clínico de manera generalizada y se ha restringido su utilización únicamente a contextos de investigación.
- Por todo lo anterior, y teniendo en cuenta los altos costos de adquisición y mantenimiento de esta tecnología, el IETSI no aprueba la inclusión del equipo TARGIT al catálogo de bienes de EsSalud como alternativa terapéutica para las pacientes adultas con cáncer de mama en etapas tempranas.

VII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador se mantiene en actitud de espera a la aparición de la nueva evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, de buena calidad metodológica que aporten información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad del equipo TARGIT para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas. Al respecto se conoce que actualmente existen estudios en curso llevándose a cabo en distintas partes del mundo que tienen el objetivo de evaluar la eficacia clínica y la seguridad del equipo TARGIT frente a la RAPO.

Por otro lado, a manera de referencia, es importante mencionar que existe un estudio en curso denominado FAST-Forward (registrado en la base de datos ISRCTN con número 19906132). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado fase III multi-céntrico que tiene como objetivo comparar la eficacia clínica de un novedoso esquema de RAPO con irradiación mamaria completa de cinco fracciones entregadas en una semana frente al esquema hipofraccionado de RAPO con irradiación mamaria completa (de tres semanas de duración) en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas que han sido sometidas a cirugía conservadora de mama. Los principales desenlaces clínicamente relevantes del estudio son el control local del cáncer (ausencia de recurrencia local) y eventos adversos tardíos. Este estudio comenzó en setiembre del 2011 y se estima que culminará en setiembre del 2025. A la fecha, 4,100 pacientes han sido ya reclutadas y el estudio se encuentra en la fase de seguimiento y recolección de datos. El periodo de seguimiento planificado es de 10 años. El equipo evaluador del IETSI considera que, cuando publicados, los resultados de este estudio podrían contribuir a la toma de decisiones clínicas que ayuden a optimizar los esquemas de RAPO ofrecidas a las pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas de EsSalud con las tecnologías ya existentes en la institución para poder utilizar estos recursos de una manera más eficiente.

Mientras tanto se recomienda a los médicos especialistas hacer uso de las alternativas terapéuticas basadas en evidencia que se encuentran disponibles en EsSalud dado que se encuentran en concordancia con el estándar de práctica clínica internacional actual.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarado, Michael D., Jay Conolly, Catherine Park, Theadora Sakata, Aron J. Mohan, Brittany L. Harrison, Mitchell Hayes, Laura J. Esserman, and Elissa M. Ozanne. 2014. "Patient Preferences Regarding Intraoperative versus External Beam Radiotherapy Following Breast-Conserving Surgery." *Breast Cancer Research and Treatment* 143 (1): 135–40. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2782-9>.
- American Joint Committee on Cancer. 2017. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer.
- American Society for Radiation Oncology. 2019. "Daily Practice - Reimbursement - Model Policies - Coverage with Evidence Development Requirements Position Statement - American Society for Radiation Oncology (ASTRO) - American Society for Radiation Oncology (ASTRO)." ASTRO. 2019. <https://www.astro.org/Daily-Practice/Reimbursement/Model-Policies/Coverage-with-Evidence-Development-Requirements-Po>.
- Athas, W. F., M. Adams-Cameron, W. C. Hunt, A. Amir-Fazli, and C. R. Key. 2000. "Travel Distance to Radiation Therapy and Receipt of Radiotherapy Following Breast-Conserving Surgery." *Journal of the National Cancer Institute* 92 (3): 269–71. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.3.269>.
- Bartelink, H., J. C. Horiot, P. Poortmans, H. Struikmans, W. Van den Bogaert, I. Barillot, A. Fourquet, et al. 2001. "Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation." *The New England Journal of Medicine* 345 (19): 1378–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010874>.
- Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. 2018. "Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68 (6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Clarke, M., R. Collins, S. Darby, C. Davies, P. Elphinstone, V. Evans, J. Godwin, et al. 2005. "Effects of Radiotherapy and of Differences in the Extent of Surgery for Early Breast Cancer on Local Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials." *Lancet (London, England)* 366 (9503): 2087–2106. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7).
- Correa, Candace, Eleanor E. Harris, Maria Cristina Leonardi, Benjamin D. Smith, Alphonse G. Taghian, Alastair M. Thompson, Julia White, and Jay R. Harris. 2017. "Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive Summary for the Update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement." *Practical Radiation Oncology* 7 (2): 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.09.007>.
- Cuzick, Jack. 2014. "Radiotherapy for Breast Cancer, the TARGIT-A Trial." *The Lancet* 383 (9930): 1716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60825-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60825-4).
- Deloitte Ltd. 2017. "Intraoperative Radiotherapy for Patients with Early-Stage Breast Cancer in New Zealand: An Economic Assessment."
- Dicenso, Alba, Liz Bayley, and R. Brian Haynes. 2009. "Accessing Pre-Appraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model." *Evidence-Based Nursing* 12 (4): 99–101. <https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b>.
- Dongen, J. A. van, A. C. Voogd, I. S. Fentiman, C. Legrand, R. J. Sylvester, D. Tong, E. van der Schueren, P. A. Helle, K. van Zijl, and H. Bartelink. 2000. "Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy with Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial." *Journal of the National Cancer Institute* 92 (14): 1143–50. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.14.1143>.



- Drummond, MF, B O'Brien, GL Stoddart, and GW Torrance. 2005. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third. Oxford University Press.
- Du Xianglin, L., and Beverly J. Gor. 2007. "Racial Disparities and Trends in Radiation Therapy after Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer in Women, 1992 to 2002." *Ethnicity & Disease* 17 (1): 122–28.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, et al. 2011. "Effect of Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery on 10-Year Recurrence and 15-Year Breast Cancer Death: Meta-Analysis of Individual Patient Data for 10,801 Women in 17 Randomised Trials." *Lancet (London, England)* 378 (9804): 1707–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).
- Fisher, Bernard, Stewart Anderson, John Bryant, Richard G. Margolese, Melvin Deutsch, Edwin R. Fisher, Jong-Hyeon Jeong, and Norman Wolmark. 2002. "Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 347 (16): 1233–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Christina Fitzmaurice, Tomi F. Akinyemiju, Faris Hasan Al Lami, Tahiya Alam, Reza Alizadeh-Navaei, Christine Allen, et al. 2018. "Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study." *JAMA Oncology* 4 (11): 1553–68. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2706>.
- Haviland, Joanne S., Roger A'Hern, Soeren M. Bentzen, Timothy Whelan, and Judith M. Bliss. 2014. "Radiotherapy for Breast Cancer, the TARGIT-A Trial." *The Lancet* 383 (9930): 1716–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60826-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60826-6).
- Haviland, Joanne S., J. Roger Owen, John A. Dewar, Rajiv K. Agrawal, Jane Barrett, Peter J. Barrett-Lee, H. Jane Dobbs, et al. 2013. "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." *The Lancet. Oncology* 14 (11): 1086–94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3).
- Hepel, Jaroslaw, and David E. Wazer. 2015. "A Flawed Study Should Not Define a New Standard of Care." *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 91 (2): 255–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.019>.
- Hughes, Kevin S., Lauren A. Schnaper, Jennifer R. Bellon, Constance T. Cirrincione, Donald A. Berry, Beryl McCormick, Hyman B. Muss, et al. 2013. "Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women Age 70 Years or Older with Early Breast Cancer: Long-Term Follow-up of CALGB 9343." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (19): 2382–87. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2615>.
- Hughes, Kevin S., Lauren A. Schnaper, Donald Berry, Constance Cirrincione, Beryl McCormick, Brenda Shank, Judith Wheeler, et al. 2004. "Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 351 (10): 971–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040587>.
- Joseph, D., A. Nowak, T. Corica, C. Saunders, C. Herbert, M. Bulsara, and V. Duric. 2006. "264 POSTER Patient Preferences for Adjuvant Radiotherapy in Early Breast Cancer - an Australian Sub-Study of the Pilot TARGIT Study." *European Journal of Surgical Oncology* 32 (November): S79–80. [https://doi.org/10.1016/S0748-7983\(06\)70699-0](https://doi.org/10.1016/S0748-7983(06)70699-0).
- Kaufmann, Manfred, Monica Morrow, Gunter von Minckwitz, Jay R. Harris, and Biedenkopf Expert Panel Members. 2010. "Locoregional Treatment of Primary



- Breast Cancer: Consensus Recommendations from an International Expert Panel." *Cancer* 116 (5): 1184–91. <https://doi.org/10.1002/cncr.24874>.
- Kesson, Eileen M., Gwen M. Allardice, W. David George, Harry J. G. Burns, and David S. Morrison. 2012. "Effects of Multidisciplinary Team Working on Breast Cancer Survival: Retrospective, Comparative, Interventional Cohort Study of 13 722 Women." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 344 (April): e2718. <https://doi.org/10.1136/bmj.e2718>.
- Kirby, Anna, Gerard Hanna, Maggie Wilcox, and Mairead MacKenzie. 2015. "In Regard to Vaidya et Al." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 92 (5): 957–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.05.027>.
- Kurtz, J. M., R. Amalric, H. Brandone, Y. Ayme, J. Jacquemier, J. C. Pietra, D. Hans, J. F. Pollet, C. Bressac, and J. M. Spitalier. 1989. "Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy. Frequency, Time Course, and Prognosis." *Cancer* 63 (10): 1912–17. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890515\)63:10<1912::aid-cncr2820631007>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890515)63:10<1912::aid-cncr2820631007>3.0.co;2-y).
- Loblaw, D. Andrew, Ann Alexis Prestrud, Mark R. Somerfield, Thomas K. Oliver, Melissa C. Brouwers, Robert K. Nam, Gary H. Lyman, Ethan Basch, and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines. 2012. "American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: Formal Systematic Review-Based Consensus Methodology." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (25): 3136–40. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.0489>.
- Mansel, R., G. Locker, L. Fallowfield, A. Benedict, and D. Jones. 2007. "Cost-Effectiveness Analysis of Anastrozole vs Tamoxifen in Adjuvant Therapy for Early Stage Breast Cancer in the United Kingdom: The 5-Year Completed Treatment Analysis of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen Alone or in Combination) Trial." *British Journal of Cancer* 97 (2): 152–61. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603804>.
- National Comprehensive Cancer Network. 2019. "Breast Cancer NCCN Evidence Blocks." https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
- National Institute for Health and Care Excellence. 2017. "Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment | Guidance | NICE." March 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG80>.
- National Institute for Health and Care Excellence. 2018. "Intrabeam Radiotherapy System for Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer | Guidance | NICE." January 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta501/chapter/1-Recommendations>.
- Owen, J. Roger, Anita Ashton, Judith M. Bliss, Janis Homewood, Caroline Harper, Jane Hanson, Joanne Haviland, Soren M. Bentzen, and John R. Yarnold. 2006. "Effect of Radiotherapy Fraction Size on Tumour Control in Patients with Early-Stage Breast Cancer after Local Tumour Excision: Long-Term Results of a Randomised Trial." *The Lancet. Oncology* 7 (6): 467–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70699-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70699-4).
- Philips, Z., L. Ginnelly, M. Sculpher, K. Claxton, S. Golder, R. Riemsma, N. Woolacoot, and J. Glanville. 2004. "Review of Guidelines for Good Practice in Decision-Analytic Modelling in Health Technology Assessment." *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 8 (36): iii–iv, ix–xi, 1–158. <https://doi.org/10.3310/hta8360>.
- Picot, Jo, Vicky Copley, Jill L. Colquitt, Neelam Kalita, Debbie Hartwell, and Jackie Bryant. 2015. "The INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer: A Systematic Review and Economic Evaluation." *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 19 (69): 1–190. <https://doi.org/10.3310/hta19690>.
- Polgár, Csaba, János Fodor, Tibor Major, Zoltán Sulyok, and Miklós Kásler. 2013. "Breast-Conserving Therapy with Partial or Whole Breast Irradiation: Ten-Year



- Results of the Budapest Randomized Trial." *Radiotherapy and Oncology* 108 (2): 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.008>.
- Qaseem, Amir, Vincenza Snow, Douglas K. Owens, Paul Shekelle, and Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. 2010. "The Development of Clinical Practice Guidelines and Guidance Statements of the American College of Physicians: Summary of Methods." *Annals of Internal Medicine* 153 (3): 194–99. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00010>.
- Romestaing, P., Y. Lehingue, C. Carrie, R. Coquard, X. Montbarbon, J. M. Ardiét, N. Mamelle, and J. P. Gérard. 1997. "Role of a 10-Gy Boost in the Conservative Treatment of Early Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial in Lyon, France." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 15 (3): 963–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.963>.
- Sedlmayer, F., M.-L. Sautter-Bihl, W. Budach, J. Dunst, G. Fastner, P. Feyer, R. Fietkau, et al. 2013. "DEGRO Practical Guidelines: Radiotherapy of Breast Cancer I." *Strahlentherapie Und Onkologie* 189 (10): 825–33. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0437-8>.
- Shah, Chirag, Shahed Badiyan, Shariq Khwaja, Hardeepak Shah, Ami Chitalia, Anish Nanavati, Neilendu Kundu, Vikram Vaka, Thomas B. Lanni, and Frank A. Vicini. 2014. "Evaluating Radiotherapy Options in Breast Cancer: Does Intraoperative Radiotherapy Represent the Most Cost-Efficacious Option?" *Clinical Breast Cancer* 14 (2): 141–46. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.10.005>.
- Shaitelman, Simona F., Frank A. Vicini, Peter Beitsch, Bruce Haffty, Martin Keisch, and Maureen Lyden. 2010. "Five-Year Outcome of Patients Classified Using the American Society for Radiation Oncology Consensus Statement Guidelines for the Application of Accelerated Partial Breast Irradiation: An Analysis of Patients Treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial." *Cancer* 116 (20): 4677–85. <https://doi.org/10.1002/cncr.25383>.
- Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. 2019. "Cancer Statistics, 2019." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 69 (1): 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Simone, Nicole L., Tu Dan, Joanna Shih, Sharon L. Smith, Linda Sciuto, Elena Lita, Marc E. Lippman, et al. 2012. "Twenty-Five Year Results of the National Cancer Institute Randomized Breast Conservation Trial." *Breast Cancer Research and Treatment* 132 (1): 197–203. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1867-6>.
- Smith, Benjamin D., Douglas W. Arthur, Thomas A. Buchholz, Bruce G. Haffty, Carol A. Hahn, Patricia H. Hardenbergh, Thomas B. Julian, et al. 2009. "Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO)." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 74 (4): 987–1001. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.031>.
- START Trialists' Group, S. M. Bentzen, R. K. Agrawal, E. G. A. Aird, J. M. Barrett, P. J. Barrett-Lee, S. M. Bentzen, et al. 2008. "The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: A Randomised Trial." *Lancet (London, England)* 371 (9618): 1098–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7).
- START Trialists' Group, S. M. Bentzen, R. K. Agrawal, E. G. A. Aird, J. M. Barrett, P. J. Barrett-Lee, J. M. Bliss, et al. 2008. "The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: A Randomised Trial." *The Lancet. Oncology* 9 (4): 331–41. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9).
- Strnad, Vratislav, Guido Hildebrandt, Richard Pötter, Josef Hammer, Marion Hindemith, Alexandra Resch, Kurt Spiegl, et al. 2011. "Accelerated Partial Breast Irradiation: 5-Year Results of the German-Austrian Multicenter Phase II Trial Using Interstitial Multicatheter Brachytherapy Alone after Breast-Conserving Surgery."



- International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 80 (1): 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.020>.
- Vaidya, Anil, Param Vaidya, Brigitte Both, Chris Brew-Graves, Max Bulsara, and Jayant S. Vaidya. 2017. "Health Economics of Targeted Intraoperative Radiotherapy (TARGIT-IORT) for Early Breast Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis in the United Kingdom." *BMJ Open* 7 (8): e014944. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014944>.
- Vaidya, Jayant S., David J. Joseph, Jeffrey S. Tobias, Max Bulsara, Frederik Wenz, Christobel Saunders, Michael Alvarado, et al. 2010. "Targeted Intraoperative Radiotherapy versus Whole Breast Radiotherapy for Breast Cancer (TARGIT-A Trial): An International, Prospective, Randomised, Non-Inferiority Phase 3 Trial." *Lancet (London, England)* 376 (9735): 91–102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60837-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60837-9).
- Vaidya, Jayant S., Jeffrey S. Tobias, Michael Baum, Mohammed Keshtgar, David Joseph, Frederik Wenz, Joan Houghton, et al. 2004. "Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer." *The Lancet. Oncology* 5 (3): 165–73. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01412-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01412-3).
- Vaidya, Jayant S., Frederik Wenz, Max Bulsara, Jeffrey S. Tobias, David J. Joseph, Mohammed Keshtgar, Henrik L. Flyger, et al. 2014. "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 (London, England)* 383 (9917): 603–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61950-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61950-9).
- Veronesi, U., E. Marubini, L. Mariani, V. Galimberti, A. Luini, P. Veronesi, B. Salvadori, and R. Zucali. 2001. "Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Small Breast Carcinoma: Long-Term Results of a Randomized Trial." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 12 (7): 997–1003. <https://doi.org/10.1023/a:1011136326943>.
- Veronesi, Umberto, Roberto Orecchia, Patrick Maisonneuve, Giuseppe Viale, Nicole Rotmensz, Claudia Sangalli, Alberto Luini, et al. 2013. "Intraoperative Radiotherapy versus External Radiotherapy for Early Breast Cancer (ELIOT): A Randomised Controlled Equivalence Trial." *The Lancet Oncology* 14 (13): 1269–77. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70497-2).
- Vicini, Frank, Douglas Arthur, David Wazer, Peter Chen, Christina Mitchell, Michelle Wallace, Larry Kestin, and Hong Ye. 2011. "Limitations of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel Guidelines on the Use of Accelerated Partial Breast Irradiation." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 79 (4): 977–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.047>.
- Welzel, Grit, Angela Boch, Elena Sperk, Frank Hofmann, Uta Kraus-Tiefenbacher, Axel Gerhardt, Marc Suetterlin, and Frederik Wenz. 2013. "Radiation-Related Quality of Life Parameters after Targeted Intraoperative Radiotherapy versus Whole Breast Radiotherapy in Patients with Breast Cancer: Results from the Randomized Phase III Trial TARGIT-A." *Radiation Oncology (London, England)* 8 (January): 9. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-9>.
- Whelan, Timothy J., Jean-Philippe Pignol, Mark N. Levine, Jim A. Julian, Robert MacKenzie, Sameer Parpia, Wendy Shelley, et al. 2010. "Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 362 (6): 513–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>.
- Zhang, Li, Zhirui Zhou, Xin Mei, Zhaozhi Yang, Jinli Ma, Xingxing Chen, Junqi Wang, Guangyu Liu, Xiaoli Yu, and Xiaomao Guo. 2015. "Intraoperative Radiotherapy Versus Whole-Breast External Beam Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Medicine* 94 (27): e1143. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001143>.



Zietman, Anthony. 2015. "Letters Regarding the TARGIT-A Trial: The Editor's Introduction." *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 92 (5): 951–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.05.048>.

IX. ANEXO 1

Estrategia de búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, EMBASE y Cochrane Database.

Base de Datos: PubMed			
Fecha de búsqueda: noviembre 2019			
	Descripción	Términos de Búsqueda	Resultados
#1	Población	"Breast Neoplasm"[TIAB] OR "Breast Tumor*" [TIAB] OR "Breast Cancer"[TIAB] OR "Mammary Cancer" [TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*" [TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast" [TIAB] OR "Cancer of Breast" [TIAB] OR "Cancer of the Breast" [TIAB] OR "Breast Carcinoma*" [TIAB]	280385
#2	Intervención	"radiotherapy"[MeSH] OR "intrabeam"[all fields] OR "IORT"[all fields] OR "intraoperative radiation therapy"[TIAB] OR "intraoperative radiotherapy"[all fields] OR "single dose partial breast irradiation" [TIAB] OR "accelerated partial breast irradiation" [all fields] OR "targeted intraoperative radiotherapy"[all fields]	180408
#3		#1 AND #2	10054
#4	Comparador	"whole-breast external beam radiotherapy"[TIAB] OR "EBRT"[TIAB] OR "whole breast external beam radiotherapy"[TIAB] OR "whole breast radiotherapy"[TIAB]	
#5		#3 AND #4	291

Base de Datos: Cochrane Database			
Fecha de búsqueda: noviembre 2019			
	Descripción	Términos de Búsqueda	Resultados
#1	Población e Intervención	"breast cancer" AND ("intrabeam" OR "targeted intraoperative radiotherapy" OR "intraoperative radiotherapy")	131