



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA Y TIEMPO DE SOBREVIVENCIA
LIBRE DE RECURRENCIA EN CÁNCER DE MAMA *IN SITU* EN
CIRUGÍA DE CONSERVACIÓN EN EL INEN 2019-2021**

PRESENTADO POR
CLAUDIA MIRY NARVAEZ PARRA

ASESOR
JORGE LUIS MEDINA GUTIERREZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOTERAPIA

LIMA- PERÚ

2022



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA Y TIEMPO DE SOBREVIVENCIA
LIBRE DE RECURRENCIA EN CÁNCER DE MAMA *IN SITU* EN
CIRUGÍA DE CONSERVACIÓN EN EL INEN 2019-2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN RADIOTERAPIA**

**PRESENTADO POR
CLAUDIA MIRY NARVAEZ PARRA**

**ASESOR
MGTR. JORGE LUIS MEDINA GUTIERREZ**

LIMA, PERÚ

2022

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	2
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases teóricas	17
2.3 Definiciones de términos básicos	20
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	22
3.1 Formulación de la hipótesis	22
3.2 Variables y su operacionalización	22
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	24
4.1 Diseño de investigación	24
4.2 Diseño muestral	24
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	26
4.5 Aspectos éticos	27
CRONOGRAMA	28
PRESUPUESTO	29
FUENTES DE INFORMACIÓN	30
ANEXOS	33
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El cáncer de mama *in situ*, ha ido aumentando debido al aumento de screening y considerando el alto riesgo de recurrencia se han ampliado las posibilidades de manejo. Los criterios internacionales de irradiación parcial de la mama (APBI) actualizados en 2016, cambiaron los criterios de inclusión dentro de patologías consideradas como favorables, esto permite y ha logrado ampliar las posibilidades de irradiación en esta patología, teniendo en cuenta que la estadística demuestra el impacto de la irradiación en el control libre de recurrencia y sobrevida global¹.

De acuerdo a predicciones basadas en el crecimiento poblacional de América Latina y el Caribe, se estima que en el año 2030 se presentarán más de 596 000 nuevos casos y más de 142 100 muertes por cáncer de mama. Afectando en parte a la población de mujeres fértiles económicamente activa, por lo que es de suma importancia el tratamiento oncológico conservador, preservando la supervivencia global observada en los últimos años. Este tratamiento, con cirugía de conservación, se puede aplicar en tumores detectados en estadio temprano; sin embargo, la razón de la quimioterapia neoadyuvante ha sido tradicionalmente la conversión de una necesidad de mastectomía a la viabilidad de la cirugía conservadora de mama. Una razón biológicamente atractiva para tratar a un paciente con terapia sistémica antes de la cirugía puede ser probar la sensibilidad *in vivo* a la quimioterapia, lográndose una respuesta patológica completa, indicando un mejor pronóstico, especialmente para tumores con receptores de estrógeno expresados².

Existe, por lo tanto, un número creciente de pacientes que recurren, antes de la terapia de conservación de mama, especialmente en los grupos con cáncer de mama en estadios tempranos. Uno podría esperar que estos pacientes de alto riesgo pudieran beneficiarse del mejor control de la enfermedad logrado por la radioterapia intraoperatoria como un impulso a nivel de lecho durante el acto quirúrgico. Esta modalidad puede utilizar energía de electrones o rayos X. Los electrones como un impulso intraoperatorio (IOERT) después de la terapia

sistémica primaria se logra excelentes tasas de control local de 0 a 4 % en seguimientos de hasta 109 meses sin causar morbilidad adicional, proporcionando buen resultado estético, generándose una tendencia a la superioridad en comparación con la radioterapia externa³.

1.2 Formulación del problema

¿En qué medida radioterapia intraoperatoria (RIO) se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama *in situ* sometidos a cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar en qué medida la radioterapia intraoperatoria (RIO) se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama *in situ* sometidos a cirugía de conservación en el INEN 2019-2021.

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar en qué medida la radioterapia intraoperatoria (RIO), en el acto quirúrgico, más radioterapia externa se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama *in situ* sometidos a cirugía de conservación en el INEN 2019-2021.

Determinar en qué medida la radioterapia intraoperatoria (RIO) en el acto quirúrgico sin radioterapia externa se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama *in situ* sometidos a cirugía de conservación en el INEN 2019-2021.

Determinar en qué medida la radioterapia externa en el acto quirúrgico se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama *in situ* sometidos a cirugía de conservación en el INEN 2019-2021.

1.3 Justificación

Este estudio otorgará resultados de suma importancia en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama. Actualmente la tendencia en el manejo de una enfermedad en estadio temprano es la conservación del órgano, por tanto y bajo ese concepto la evaluación de los resultados de pacientes con cáncer de mama *in situ* tratadas con irradiación parcial de mama y cirugía de conservación, permitirá al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, continuar con el manejo conservador de esta patología.

Es importante realizar este trabajo, ya que existe poco conocimiento respecto de los resultados en el control local empleando la radioterapia intraoperatoria en paciente con cáncer de mama *in situ*. Puede traer mejoras en el manejo futuro en este grupo de pacientes sometidos a cirugía de conservación.

Esto se podrá realizar al describir el comportamiento de la enfermedad al emplear esta modalidad de tratamiento, identificar el tiempo libre de enfermedad según el tipo irradiación y al contar con estos resultados podremos sustentar esta técnica como parte del tratamiento multidisciplinario.

1.4 Viabilidad y factibilidad

El siguiente estudio es viable, ya que se cuenta con aprobación de la dirección y coordinación académica del departamento de Radioterapia y Mama y Tumores Blandos, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Así mismo al ser una de las patologías más frecuentes en la institución es necesario la evaluación del manejo y seguimiento de aquellas pacientes con este diagnóstico.

El estudio podrá realizarse debido a que contamos con los médicos especialistas como radioncólogos y mastólogos. Así mismo, contamos con la tecnología para realizar radioterapia intraoperatoria (Intrabeam) y radioterapia externa (Acelerador Lineal).

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Badve y Gökmen-Polar en el año 2019, en Estados Unidos, realizaron un estudio con el objetivo de describir el carcinoma ductal *in situ* como una forma no invasiva de cáncer de mama. Refieren que la incidencia está aumentando debido al uso generalizado de tamizaje mamográfico. Presenta varios desafíos de diagnóstico y manejo en parte debido a su comportamiento relativamente indolente. La mayoría de las series que analizan biomarcadores en estas lesiones son pequeñas (<100 pacientes) y los grandes ensayos clínicos no han sido frecuentes. Aquí revisamos el progreso reciente realizado en la comprensión la biología de esta entidad y las herramientas disponibles para pronóstico¹⁸.

Vrieling et al., en el año 2019, publicó un estudio retrospectivo multicéntrico, el cual evalúa el efecto de la radioterapia intraoperatoria como refuerzo en el lecho tumoral, para evitar recurrencia del tumor en la mama ipsilateral para paciente con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*. Las evaluadas fueron intervenidas quirúrgicamente con cirugía de conservación, y se dividieron en el grupo que recibió solo irradiación adyuvante total de la mama y el que recibieron radioterapia intraoperatoria como refuerzo y posteriormente irradiación total de la mama. El estudio incluyó 622 pacientes entre los años 1993 y 2011. Se concluyó que la radioterapia intraoperatoria como refuerzo no mejora el riesgo de recurrencia de enfermedad tumoral en mama ipsilateral. Recomiendan que el refuerzo sea considerado en aquellos con características clínicas y anatomopatológicas desfavorables (enfermedad de alto riesgo)⁵.

Hashmi et al., en el año 2019, en Afganistán realizaron un estudio sobre Ki67 es el marcador más utilizado para evaluar el índice proliferativo en el cáncer de mama, sin embargo, no se han definido claramente valores de corte para un índice alto de ki67. El manejo del cáncer debe ser de acuerdo con el perfil

regional; por lo tanto, el objetivo fue determinar el índice ki67 en 1951 casos de subtipos de cáncer de mama intrínseco y su asociación con otros parámetros pronósticos en nuestro sistema. En los resultados se indica que los cánceres de mama triple negativos mostraron el índice ki67 más alto (media $50,9 \pm 23,7$ %), seguidos de Her2neu (media $42,6 \pm 21,6$ %) y los luminales B (media $34,9 \pm 20,05$ %). Los de mama metaplásicos y medulares significativamente mostró un índice ki67 más alto en comparación con el carcinoma ductal. Concluyen que no se observó una asociación significativa del índice ki67 con cualquiera de los parámetros histológicos en diferentes subtipos de cáncer de mama excepto por el grado del tumor, aunque ki67 es un biomarcador valioso; sin embargo, no se pudo determinar la importancia pronóstica independiente de ki67 establecido en nuestro estudio²⁰.

Rakovitch et al., en el año 2019, la Sociedad Americana de Braquiterapia, realiza una publicación sobre el consenso en cuanto a las indicaciones para realizar irradiación intraoperatoria en cáncer de mama como monoterapia o parte del esquema de irradiación complementaria. En esta revisión, llevan a discusión los resultados de estudios previo acerca de irradiación intraoperatoria, como en estos estudios la prescripción de la dosis toma como medio el agua. Sin embargo, la mama tiene 70% de componente adiposo y 30 % de tejido glandular mamario. La evaluación permite evidenciar el impacto con fuente de alta energía como Ir-192, sin embargo, estas podrían afectar la dosimetría. como conclusión de este consenso, nos sugieren que todo paciente que reciba radioterapia intraoperatoria, debe cumplir los criterios establecidos en los ensayos clínicos y consensos. así mismo los médicos radioncólogos deben evaluar la prescripción de dosis teniendo en cuenta la densidad del tejido a irradiar¹².

Solin, en el año 2019, en Estados Unidos, realizó un estudio con el objetivo de conocer el carcinoma ductal *in situ* (DCIS; carcinoma intraductal) de mama que se encuentra en pacientes asintomáticos en mamografía de detección de rutina. El propósito de esta revisión es describir los enfoques actuales para el manejo de DCIS, así como áreas para futuras investigaciones. Hallazgos recientes de ensayos aleatorizados han demostrado que agregar radioterapia después de la cirugía de conservación del seno (tumorectomía; escisión quirúrgica) reduce la

tasa de recurrencia local ipsilateral a aproximadamente la mitad, y que agregar terapia hormonal reduce la tasa de todos los eventos de cáncer de mama (ipsilateral más contralateral). Los primeros estudios clínicos intentaron estratificar el riesgo de recurrencia usando características clínicas y patológicas convencionales. Estudios clínicos más recientes han intentado definir prospectivamente a los pacientes con DCIS de menor riesgo para quienes la omisión del tratamiento de radiación después de la lumpectomía es una opción razonable. El perfil molecular es un nuevo enfoque para definir la estratificación del riesgo de CDIS. Combinación de perfiles moleculares con características clínicas y patológicas parece ser más preciso para definir y estratificar el riesgo de recurrencia después de la lumpectomía. Después de una lumpectomía por CDIS, la estratificación del riesgo utilizando características clínicas y patológicas y, más recientemente, el perfil molecular, pueden ayudar a guiar la toma de decisiones clínicas para el uso de radioterapia y terapia hormonal. Concluye que los estudios están evaluando la posibilidad de desescalar la terapia, y en algunos estudios, incluso usando la biopsia central sola, sin cirugía excisión²¹.

Cowel et al., en el año 2019, en Estados Unidos refiere que el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una proliferación neoplásica intraductal de células epiteliales que está separado del estroma mamario por una capa intacta de membrana basal y células epiteliales miocárdicas. CDIS es un precursor del cáncer de mama invasivo, y hasta un 40% de estas lesiones progresan a enfermedad invasiva si no se tratan. Actualmente, no es posible predecir con precisión si la CDIS tendría más probabilidades de progresar a cáncer de mama invasivo como no se han identificado los impulsores significativos de la transición invasiva, ni se ha demostrado la utilidad clínica de las pruebas que predicen la probabilidad de progresión. Aunque los estudios moleculares han demostrado cualitativamente, el CDIS sincrónico y el tratamiento invasivo los cánceres de mama son notablemente similares, cada vez hay más pruebas que demuestran que se observa heterogeneidad genética intratumoral en un subconjunto de CDIS, y que el proceso de progresión a enfermedad invasiva puede constituir un "cuello de botella evolutivo", resultando en la selección de subconjuntos de células tumorales con aberraciones genéticas y/o epigenéticas específicas. Se

revisa el desafío clínico planteado por CDIS, la contribución del microambiente y las aberraciones genéticas a la progresión de cáncer de mama *in situ*. Concluyen que la evidencia emergente del impacto de la heterogeneidad genética intratumoral en este proceso y estrategias para combatir²³.

Chin et al., en el año 2018, en Estados Unidos realizaron un estudio con el objetivo de conocer que la radioterapia intraoperatoria (IORT) es una forma de irradiación mamaria parcial acelerada (APBI siendo una opción atractiva para pacientes de bajo riesgo con carcinoma ductal *in situ* (CDIS), que derivan un pequeño beneficio absoluto en el control local con irradiación estándar de toda la mama (WBI). Se examinaron directrices de consenso APBI de la Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica Terapéutica (ASTRO) que puede aplicarse a la selección preoperatoria de pacientes con CDIS para IORT y determinar resultados del tratamiento de acuerdo al grupo de consenso GC. Se identificó pacientes con CDIS puro comprobado por biopsia inscritos en un registro prospectivo institucional base de datos IORT utilizando el dispositivo Zeiss Intrabeam entre setiembre de 2013 y febrero de 2017. En base a datos clinicopatológicos preoperatorios disponibles, los pacientes se consideraron aptos, preventivos o no aptos para la IORT de acuerdo con el ASTRO CG. Se determinó el cambio en el grupo GC basado en el diagnóstico patológico final, y se recomendó terapia adicional para pacientes con resultados inadecuados en términos de ipsilateral y se determinó la recurrencia del tumor de mama. Entre los resultados, se destaca que un total de 61 lesiones de DCIS en 60 pacientes fueron tratados con IORT. Antes de la operación, 21 (35%) eran aptos y 36 (59%) eran preventivos. Cuatro (6%) no fueron aptos por tamaño de la lesión, pero disminuyó WBI. El diagnóstico anatomopatológico final cambió la agrupación del GC de 10 (16 %) debido a enfermedad oculta de alto grado en 2 (3 %) o márgenes cerrados/positivos en 8 (13 %). Se concluye que 12 en total se consideraron no aptos, de los cuales 8 (66 %) aceptaron WBI adicional después de la IORT. En una mediana de seguimiento de 2,2 años, se identificó la recurrencia del tumor de mama ipsilateral entre 2 pacientes adecuados, 1 de precaución y ningún inadecuado⁴.

Cambra et al., en el año 2018, en España realizaron un estudio para evaluar el efecto de la radioterapia con sobreimpresión en la recurrencia del tumor de mama ipsilateral (IBTR) para el carcinoma ductal *in situ* (DCIS) después de la cirugía conservadora de la mama y la radioterapia de toda la mama (WBRT) con o sin refuerzo. Estudio retrospectivo multicéntrico de 622 pacientes (624 tumores) diagnosticados de DCIS puro de 1993-2011. Entre los resultados se indica que la mayoría de los tumores (377/624; 60,4%) recibieron un refuerzo. En una mediana de seguimiento de 8,8 años, se produjo IBTR en 64 casos (10,3%). Un mayor porcentaje de pacientes con factores de riesgo para IBTR recibieron un refuerzo ($p < 0,05$). No se asoció con índices más bajos de IBTR que WBRT solo (HR 0,75, IC del 95 %: 0,42-1,35). En los análisis univariados, IBTR fue significativamente asociado con el tamaño del tumor (11-20 mm, HR 2,32, IC 95 % 1,27-4,24; y > 20 mm, HR 2,10, IC 95 % 1,14-3,88), rescisión (HR 1,76, IC 95 % 1,04-2,96) y tamoxifeno (HR 2,03, IC 95 % 1,12-3,70). La dosis de refuerzo > 16 Gy tuvo un efecto protector (HR 0,39, IC 95% 0,187-0,824). Los análisis multivariados confirmaron las asociaciones independientes entre IBTR y 11-20 mm ($p = 0,02$) y tumores > 20 mm ($p = 0,009$) y rescisión ($p = 0,006$). En el análisis multivariado estratificado al margen, el tamoxifeno fue un factor de mal pronóstico en el subgrupo de márgenes cerrados/positivos (HR 4,28, IC del 95 %: 1,23-14,88), mientras que en la dosis de refuerzo más alta (> 16 Gy) tuvo un efecto positivo significativo (HR 0,34, IC del 95 % 0,13-0,86) en el subgrupo de margen negativo. Se concluye que el refuerzo de radioterapia no mejoró el riesgo de IBTR. La radioterapia de refuerzo fue más común en pacientes con enfermedad de alto riesgo. El tamaño del tumor y la rescisión fueron factores pronósticos independientes significativos².

Moran et al., en el año 2017, en Estados Unidos, Canadá y Francia realizaron un estudio con el objetivo de comparar la recurrencia del tumor de mama ipsilateral (IBTR) en mujeres con carcinoma ductal *in situ* (DCIS) tratados con o sin sobreimpresión de radioterapia (RT) después de la cirugía conservadora de mama y lecho tumoral después de RT de mama completa WBRT. Es un estudio retrospectivo donde se recolectó datos de pacientes de 10 instituciones académicas en los Estados Unidos, Canadá y Francia desde el 1 de enero de

1980 hasta el 31 de diciembre de 2010. Todos los pacientes tenían recién diagnosticado puro DCIS (sin microinvasión), se sometió a una cirugía conservadora del seno y recibió WBRT con o sin sobreimpresión con un mínimo de 5 años de seguimiento requerido para su inclusión en el análisis. Dados los eventos limitados posteriores a la WBRT, se realizó un análisis de potencia a priori para estimar el tamaño de muestra de DCIS necesario para detectar el beneficio anticipado del refuerzo. El análisis final incluyó 4131 pacientes (2661 en el grupo de refuerzo y 1470 en el sin refuerzo) con una mediana de seguimiento de 9 años y dosis media impulso de 14 Gy. La intervención fue radioterapia con refuerzo versus sin refuerzo, y se midió recurrencia del tumor de mama ipsilateral. Entre los resultados se indica que pacientes con márgenes positivos, estado de receptor de estrógeno desconocido y necrosis tenían más probabilidades de haber recibido un refuerzo de RT. Para toda la cohorte, el impulso fue significativamente asociado con un IBTR más bajo (índice de riesgo [HR], 0,73; IC del 95 %, 0,57-0,94; P = 0,01) y con una supervivencia libre de IBTR (grupos con refuerzo frente a sin refuerzo) del 97,1 % (IC del 95 %, 0,96-0,98) frente a 96,3% (IC 95%, 0,95-0,97) a los 5 años, 94,1% (IC 95%, 0,93-0,95) vs 92,5% (IC 95%, 0,91-0,94) a los 10 años, y el 91,6 % (IC 95 %, 0,90-0,93) frente al 88,0 % (IC 95 %, 0,85-0,91) a los 15 años. En el análisis multivariable que tiene en cuenta los factores de confusión, el impulso se mantuvo significativamente asociado con IBTR reducido (HR en comparación con ningún refuerzo, 0,68; IC del 95%,0,50-0,91; P = 0,01) independiente de la edad y el uso de citrato de tamoxifeno. Concluyen que a nivel de paciente sugiere que el refuerzo de RT confiere un beneficio estadísticamente significativo en la disminución de IBTR en todos los grupos de edad de DCIS, similar al visto en pacientes con cáncer de mama invasivo. Estos hallazgos sugieren que un refuerzo de DCIS RT que podría considerarse que el lecho tumoral proporciona un beneficio incremental adicional en la disminución IBTR después de una discusión compartida entre la paciente y su oncólogo radioterápico³.

Ringberg et al., en el año 2017, realizaron en Taiwán un estudio multicéntrico en paciente con diagnóstico de cáncer de mama *in situ* que recibieron cirugía de conservación entre los años 2013 al 2015 en 26 hospitales. Así mismo, evaluaron

que sus criterios para radiación intraoperatoria diferían de los considerado en los estudios TARGIT y ELIOT, los cuales fueron considerados los ensayos base para irradiación intraoperatoria. 261 pacientes requirieron irradiación total de la mama debido criterios de alto riesgo, con una media de seguimiento de 15.6 meses. En este estudio se concluyó que la radioterapia intraoperatoria en paciente con cáncer de mama estadio temprano y carcinoma in situ es aceptable si es considerada como refuerzo para recibir posteriormente, irradiación adyuvante a la mama⁶.

Wai et al., en el año 2017, efectuaron una publicación sobre el desescalamiento y escalamiento del tratamiento en paciente con cáncer de mama en estadio temprano, según los criterios de actualización de St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Concluyeron en pacientes con cáncer de mama *in situ*, que el tratamiento quirúrgico de elección debe ser la cirugía de conservación, suponiendo que los márgenes en la cirugía deben ser adecuados, los cuales según Sociedad de Oncología Radioterápica (ASTRO), debe ser de 2 mm fuera suficiente para evitar la rescisión. La radioterapia debe ser el tratamiento adyuvante en estas pacientes para evitar recurrencia de enfermedad. Dentro de los estudios base e iniciales en cuanto a radioterapia intraoperatoria, se encuentra el estudio TARGIT, donde se evaluaron 3451 pacientes, los cuales se dividieron en dos brazos, el primero sobre pacientes que recibieron irradiación total a la mama y el segundo recibieron radioterapia intraoperatoria a dosis de 20 Gy a la superficie. Aquellas que recibieron radioterapia intraoperatoria, fue en el acto operatorio antes de la patología final y este brazo sí presentaba criterios de alto riesgo postquirúrgicos tales como, margen a 1 mm, componente intraductal extenso, carcinoma lobulillar; recibieron irradiación total de la mama adyuvante. Las conclusiones de este estudio reportan la no inferioridad de la radioterapia intraoperatoria, a pesar de observar aumento de recurrencia sobre todo en la cohorte postpatología¹¹.

Lai et al., en el año 2017, en Taiwán, en un estudio multicéntrico, informaron sobre los criterios de selección de pacientes y los resultados oncológicos

preliminares asociados con la radioterapia intraoperatoria (IORT) administrada por Xoft Sistema Axxent® eBx® para el cáncer de mama en etapa inicial en Taiwán. Participaron personas con cáncer de mama temprano en Taiwán recibieron cirugía conservadora e IORT con Xoft Axxent® eBx® System durante 2013-2015 fue una búsqueda en la base de datos del grupo cooperativo de estudio de IORT de Taiwán (T-IORTSCG). clínico-patológico de los pacientes. Se recogieron información de las características y los resultados postoperatorios tempranos. Entre los resultados se indica que en 26 hospitales en Taiwán realizaron un total de 261 procedimientos de IORT Xoft para el cáncer de mama. La edad media de ellos fue de $52,9 \pm 9,8$ años (37-72), y el tamaño del tumor fue de $1,5 \pm 0,8$ cm (0,1 a 4,2 cm) para el cáncer invasivo y de $1,2 \pm 0,8$ cm (rango, 0,2 a 3,0 cm para las lesiones de carcinoma ductal in situ (CDIS). Se encontró metástasis en los ganglios linfáticos en 6 (2,3 %) pacientes Los pacientes que recibieron IORT en Taiwán diferían notablemente de los utilizados en el Estudios ELIOT y TARGIT-A. Específicamente, los pacientes seleccionados para IORT en Taiwán tendían a ser más jóvenes, sus tumores tendían a ser más grandes y la prevalencia de metástasis en los ganglios linfáticos tendía a ser menor. Entre estos 261 pacientes, 8 (3,1%) pacientes requirieron mama completa radioterapia. Durante un seguimiento medio de 15,6 meses, la recurrencia regional fue observado en 2 (0,8%). Concluyen que la experiencia del mundo real, quienes recibieron IORT difirieron significativamente de los criterios formulados por los ensayos¹.

Cutuli et al., en el año 2015, en Francia, desarrollaron un estudio sobre el carcinoma ductal *in situ* representa del 15 al 20% de todos los cánceres de mama. La cirugía conservadora de mama y se realizó irradiación de toda la mama en aproximadamente el 60% de los casos. Este estudio reporta recurrencia local tasas en pacientes con carcinoma ductal in situ tratadas con cirugía conservadora de mama y mama completa irradiación con o sin refuerzo y/o tamoxifeno y compara diferentes opciones terapéuticas en dos países europeos. De 1998 a 2007 se recogieron 819 pacientes con carcinoma ductal in situ puro, tanto en Francia (266) como en Italia (553). La mediana de edad fue de 56 años. Todas se sometieron a cirugía conservadora de mama e irradiación

de toda la mama; 391 (48%) recibieron un impulso (55% en Francia y 45% en Italia, $p=0,017$) y 173 (22,5 %) tamoxifeno (4,5 % en Francia y 32 % en Italia, $p<0,0001$). Entre los resultados, se observa una mediana de seguimiento de 90 meses, hubo 51 recidivas locales (6,2 %), incluidas 27 invasivas (53 %). Las tasas de recurrencia local a 5 y 10 años fueron del 4% y del 8,6%. Dos pacientes desarrollaron axila recurrencia y 12 (1,5%) metástasis (siete tras recurrencia local invasiva); 41 (5%) pacientes tenían cáncer de mama contralateral. En el análisis multivariante, el alto grado nuclear y la falta de tamoxifeno son los más potentes predictores de recidiva local, con 2,6 (intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %]: 1,74-3,89, $p=0,0012$) y 2,85 (IC del 95 %: 1,42-5,72, $p=0,04$) estimaciones de razón de probabilidades (OR), respectivamente. Antigüedad, estado del margen y aumento no influyó en las tasas de recurrencia local. Se concluye que hubo heterogeneidad del tratamiento del carcinoma ductal in situ entre países y el papel pronóstico desfavorable del grado nuclear. El tamoxifeno reduce las tasas de recurrencia local y podría considerarse para algunos subgrupos de pacientes, pero se requiere confirmación adicional¹⁶.

Silverstein, en el 2015, desarrolló una investigación de tipo cuantitativa y diseño descriptivo que incluyó como población de estudio de 61 mujeres con cáncer de mama estadio II y III que recibieron quimioterapia neoadyuvante, cirugía de conservación con radioterapia intraoperatoria de 20 Gy con una fuente rayos X 50 Kv seguida de una radiación externa de 50 Gy. La investigación determinó tras un seguimiento de 49.56 meses la supervivencia libre de enfermedad loco regional de 88.5 % versus 71 % a favor del grupo de radioterapia intraoperatoria, sin significancia estadística, mientras que la supervivencia libre de enfermedad a distancia fue de 95.1 versus 59 a favor del grupo de radioterapia intraoperatoria con significancia estadística, y el trabajo concluyó que utilizar radioterapia intraoperatoria no es inferior en resultados a la teleterapia para el refuerzo al lecho⁷.

Omlin et al., en el año 2015, se desarrolló una investigación de tipo cuantitativa y diseño descriptivo que incluyó como población estudio de 70 mujeres con cáncer de mama de las cuales 28 eran triple negativo y 42 HER2 positivo que recibieron quimioterapia neoadyuvante, cirugía de conservación, recibiendo 16 paciente del grupo triple negativo y 24 del grupo HER positivo con radioterapia intraoperatoria

de 20 Gy con una fuente rayos X 50 Kv seguida de una radiación externa de 50 Gy. La investigación determinó, tras un seguimiento de 5 años del grupo HER positivo, que recibió RIO la supervivencia global fue de 100 % y la supervivencia libre de enfermedad de 83.3 % sin mostrar diferencia significativa. Al igual que el grupo triple negativo que recibió RIO, la supervivencia global fue de 87.5 % y la supervivencia libre de enfermedad de 87.5 % sin mostrar diferencia significativa, y el trabajo concluyó la tendencia favorable al uso de RIO en estas pacientes⁸.

Yerushalmi et al., en el año 2015 se desarrolló una investigación de tipo cuantitativo y diseño experimental comparativo, que incluyó 83 mujeres con cáncer de mama estadio clínico IIA, IIB y IIIA que recibieron radioterapia intraoperatoria con electrones de 9 Gy, comparando con 26 mujeres con cáncer de mama estadio clínico IIA a IIIC que no recibieron radioterapia intraoperatoria, ambos grupos recibieron quimioterapia neoadyuvante con posterior cirugía de conservación y radioterapia externa de 51 a 57 Gy a la glándula mamaria con un sobreimpresión de 12 Gy al lecho tumoral en el segundo grupo. La investigación determinó con un seguimiento de 59 meses el control local, control loco regional, supervivencia libre de metástasis, la supervivencia específica de la enfermedad y la supervivencia global fueron 98,5, 97,2, 84,7, 89,2 y 86,4% para el grupo 1 y 88,1, 88,1, 74, 92 y 92% para el grupo 2 y el trabajo concluyó que el impulso al lecho tumoral con radioterapia intraoperatoria superior en términos de LCR y LRRCR en comparación con la radioterapia externa⁹.

Cowell et al., en el año 2013, en Estados Unidos, refiere que el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es una proliferación neoplásica intraductal de células epiteliales que está separado del estroma mamario por una capa intacta de membrana basal y células mioepiteliales. CDIS es un precursor no obligado del cáncer de mama invasivo, y hasta un 40% de estas lesiones progresan a enfermedad invasiva si no se tratan. Actualmente, no es posible predecir con precisión que CDIS tendría más probabilidades de progresar a cáncer de mama invasivo como no se han identificado los impulsores significativos de la transición invasiva, ni se ha demostrado la utilidad clínica de las pruebas que predicen la probabilidad de progresión. Aunque los estudios moleculares han demostrado que,

cualitativamente, el CDIS sincrónico y el tratamiento invasivo los cánceres de mama son notablemente similares, cada vez hay más pruebas que demuestran que se observa heterogeneidad genética intratumoral en un subconjunto de CDIS, y que el proceso de progresión a enfermedad invasiva puede constituir un "cuello de botella evolutivo", resultando en la selección de subconjuntos de células tumorales con aberraciones genéticas y/o epigenéticas específicas. Aquí revisamos el desafío clínico planteado por DCIS, la contribución del microambiente y las aberraciones genéticas a la progresión de mama in situ a mama invasiva²⁴.

Chuwa et al., en el año 2008, en Singapur realizaron sobre cáncer de mama en especial carcinoma ductal in situ (CDIS) como precursor de la mayoría de los cánceres de mama invasivos. El objetivo fue determinar los resultados del tratamiento e identificar los factores pronósticos de la enfermedad. Se indica que la incidencia de DCIS ha aumentado dramáticamente con la detección mamográfica, pero su tratamiento sigue siendo controvertido. Se revisan resultados de tratamiento de una población predominantemente china con CDIS de mama antes de la introducción de la detección mamográfica entre enero de 1994 y diciembre de 2000. Se destaca que 170 pacientes consecutivos con CDIS fueron tratados en nuestra institución. 103 (60,5%) se manejaron con conservación mamaria (17 con escisión local amplia sola y 86 con adyuvante), irradiación después de una escisión amplia); mientras que 67 (39,4%) se sometieron a mastectomía; de los que se sometieron a una escisión local amplia; 56 (54,3%), a reescisión para limpieza de márgenes. En general, la axila se estadificó quirúrgicamente en 47 (27,6%) y no se encontró afectación ganglionar en todos los casos. Las muestras patológicas fueron revisadas por uno de los autores. La mediana de seguimiento fue de 86 meses (rango 4-151 meses). Entre los resultados, se menciona que 62 pacientes (36%) estaban asintomáticos al momento de la presentación, mientras que la mayoría (64%) presentó síntomas clínicos; fuera de estos más de la mitad (54%) presentaron un bulto palpable. El tamaño medio de los tumores fue de 13 mm (rango 1,5-90 mm). Pacientes que se sometieron a una cirugía de conservación mamaria tenían lesiones oncológicas más favorables, con una incidencia

significativamente mayor de lesiones más pequeñas y no palpables y lesiones de menor grado nuclear. Sin embargo, también hubo una incidencia significativamente mayor de recurrencia en este grupo. Al final del seguimiento hubo 12 pacientes (7,1%) que desarrollaron recurrencia local y 8 (4,7%), enfermedad contralateral. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de cualquier evento mamario (recidiva local o enfermedad contralateral) fue de 60 meses (rango 12-120 meses). Los factores que influyeron en la tasa de recurrencia local fueron márgenes cercanos o comprometidos (≤ 1 mm) y la falta de radioterapia adyuvante. Había ninguna muerte específica por cáncer durante el período de seguimiento. Concluyen que las tasas de supervivencia específica del cáncer fueron similares después de la mastectomía y la cirugía conservadora de mama. Sin embargo, un margen cerrado o comprometido (≤ 1 mm) y la falta de radioterapia adyuvante se asociaron con recurrencia local, con margen siendo el estado el predictor independiente de recurrencia local¹⁸.

Sakorafasa y Farleyb, en el año 2003, en Grecia indican que el carcinoma ductal *in situ* (DCIS) representa una lesión mamaria que se diagnostica cada vez con mayor frecuencia, principalmente debido al amplio uso de la mamografía de detección. En la actualidad, el DCIS comprende del 15 al 25 % de todos los cánceres de mama detectados en los programas de detección de la población. En consecuencia, los conceptos de manejo adecuado de estos pacientes adquieren una mayor importancia en la práctica diaria. Las microcalcificaciones detectadas mamográficamente son la presentación más común de DCIS. A pesar de los avances tecnológicos recientes avanzados (incluida la biopsia direccional asistida por vacío guiada por estereotáctica), la biopsia con alambre guiada por mamografía sigue siendo la “estándar de oro” para obtener un diagnóstico histológico en pacientes con DCIS no palpable detectado mamográficamente. Las opciones de manejo incluyen mastectomía, escisión local combinada con radioterapia y escisión local sola. Dado que DCIS es un grupo heterogéneo de lesiones en lugar de una sola entidad, y debido a que los pacientes tienen una amplia variedad de necesidades personales que debe abordarse durante la selección del tratamiento, es obvio que ningún enfoque único será apropiado para todas las formas de DCIS o para todos los pacientes.

La selección cuidadosa de estos es de vital importancia para lograr los mejores resultados en el manejo del paciente con CDIS. La disección de los ganglios linfáticos axilares no es necesaria en el tratamiento del CDIS puro, pero está indicada cuando microinvasión está presente. En estos casos, la biopsia del ganglio linfático centinela puede ser una excelente alternativa. En el ensayo NSABP B-24, tamoxifeno redujo los eventos de cáncer de mama invasivo y no invasivo en cualquiera de los senos en un 37 %. Casi todos los pacientes que desarrollan una recurrencia no invasiva después de una cirugía conservadora del seno se curan con una mastectomía, y aproximadamente el 75 % de las que tienen una recidiva invasiva se salvan. Las pacientes seleccionadas, inicialmente tratadas solo con lumpectomía también pueden someterse a la conservación de la mamoterapia en el momento de la recaída de acuerdo con las mismas pautas estrictas de limpieza del margen tumoral requeridas para la lesión primaria; se debe administrar radioterapia después de la escisión local. Concluyen que se debe recomendar el uso de terapia sistémica en pacientes con recurrencia invasiva basado en los criterios estándar para el cáncer de mama invasivo²³.

Sakorafas y Tsiotou, en el año 2000, en Grecia, presentó una investigación sobre carcinoma ductal *in situ* (DCIS) de mama es una etapa temprana y localizada del carcinoma en el proceso de carcinogénesis de mama en varios pasos en pacientes asintomáticos. Se indica que la presentación más frecuente son las calcificaciones en la mamografía. El CDIS es una enfermedad biológica y morfológicamente heterogénea. Si no se trata, una proporción significativa de estos tumores se convertirá en cáncer invasivo. Sin embargo, cuando se trata adecuadamente, el pronóstico del CDIS es excelente. El manejo óptimo del DCIS sigue siendo controvertido. El objetivo en el tratamiento de pacientes con DCIS es controlar la enfermedad local y prevenir el desarrollo posterior de este. Durante varias décadas, la mastectomía total fue el tratamiento de elección para el CDIS y aún debe considerarse el estándar de atención, con el que deben compararse las formas de tratamiento más conservadoras. La mastectomía está asociada con un riesgo de recurrencia de la pared torácica de aproximadamente el 1%. La disección de los ganglios linfáticos axilares no se recomienda de forma rutinaria en el manejo del CDIS. Sin embargo, la mastectomía probablemente

representa un sobretratamiento en un número sustancial de pacientes, especialmente aquellos con lesiones pequeñas detectadas mamográficamente. La escisión local sola se ha sugerido en estudios cuidadosamente seleccionados, mientras que el resto de las que fueron sometidas a cirugía de conservación de la mama deben ser tratadas con irradiación mamaria. Existe evidencia de que la terapia de conservación de la mama es una opción eficaz en el manejo de pacientes seleccionadas con DCIS. El uso de radioterapia después de la lumpectomía disminuye significativamente la tasa de recurrencia. Grado nuclear, presencia de necrosis y la afectación de los márgenes son los predictores más utilizados de la probabilidad de recidiva. No existe un papel para la quimioterapia adyuvante en el tratamiento de esta enfermedad. El papel del tamoxifeno en el tratamiento del DCIS no está claramente definido; el tamoxifeno debe administrarse solo en pacientes inscritos en ensayos clínicos. Después de la terapia de conservación de la mama, alrededor del 50 % de los tumores reaparecen como cáncer invasivo. La mayoría de las pacientes con enfermedad recurrente pueden tratarse de manera efectiva, generalmente mediante mastectomía de rescate, pero también en casos seleccionados mediante terapia de conservación de la mama²⁰.

Bases teóricas

El cáncer de mama se encuentra dentro de las neoplasias malignas más comunes y la principal causa de muerte relacionada en mujeres a nivel mundial. Esta enfermedad es compleja y heterogénea, debido a que muchas entidades morfológicas y moleculares permiten que se desarrolle. Estas características, reflejan diferentes presentaciones clínicas y desarrollo de la enfermedad. De acuerdo a los perfiles de expresión génica, el cáncer de mama se clasifica en 5 subtipos intrínsecos. Sin embargo, el utilizar criterios clínico patológicos, permite que el estudio sea más práctico, siendo similares, pero no idénticos a los subtipos intrínsecos y representan una aproximación conveniente. Cuando logramos realizar una correcta clasificación de esta patología, es posible conocer el pronóstico y el tratamiento de elección, lo cual otorga un gran beneficio al paciente.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer en estadio temprano se plantea la cirugía de primera intención, sin embargo, al presentar en la anatomía patológica en patrón in situ, se ofrecerá beneficio con terapia de irradiación que permita conservación del órgano y control de la enfermedad como en los localmente avanzados no operables. La conservación e irradiación intraoperatoria, es un tratamiento que se utiliza cada vez más para el tratamiento en pacientes con cáncer de mama en estadios temprano, demostrando conservación de la mama sin comprometer la supervivencia⁴.

Radioterapia en cirugía de conservación

El tratamiento con cirugía de conservación, es una estrategia de tratamiento que nos ha demostrado, en muchos casos, ser equivalente a la mastectomía para pacientes con cáncer de mama en estadio temprano. Sin embargo, el tratamiento en cáncer de mama es multidisciplinario, y la radioterapia es parte del equipo y esquema de tratamiento, para lograr un manejo integral. Los mejores resultados logrados, se traducen en una mejor supervivencia.

Un estudio realizado por el Early Breast Collaborative Group Cancer Trialists (EBCTCG) afirma el irradiar toda la mama después de una cirugía de conservación, podría lograr la reducción de la recurrencia de enfermedad. Sin embargo, la irradiación tradicional de toda la mama por lo general requiere un largo tiempo de tratamiento de aproximadamente 5-6 semanas⁶.

Teniendo en cuenta los resultados sobre la recurrencia local de enfermedad, que en su mayoría de veces se produce en el lecho tumoral después de una cirugía de conservación de mama, tiene la necesidad de realizar una sobreimpresión con radiación, sea radioterapia externa sola, radioterapia intraoperatoria sola o ambos para complementar el esquema de tratamiento.

Asimismo, las técnicas de irradiación con el tiempo han ido mejorando, tanto en su localización lo cual reduce la toxicidad, el tiempo de tratamiento, lo cual no permite la conservación de órgano, lo cual tiene un alto impacto en la calidad de vida del paciente.

La irradiación inmediata, en el acto operatorio, se cree que tiene impacto en el microambiente tumoral, debido a que la cascada proliferativa por la cicatrización

de la herida, permite proliferación de la célula tumoral, lo cual puede ser controlado con una técnica de irradiación intraoperatoria a altas dosis. Así mismo, se cree que esta técnica de irradiación podría controlar o evitar la repoblación de células tumorales.

Existen diferentes técnicas y equipos de irradiación intraoperatoria como el sistema de bajo kV ortovoltaje (por ejemplo, Intrabeam) y la radioterapia intraoperatoria con electrones en aceleradores lineales móviles o estándar (IOERT).

La reunión de expertos XV Consenso Internacional sobre el Cáncer de Mama de St. Gallen 2017 Viena, Austria, acepta y propone el tratamiento para cáncer de mama en estadio temprano con enfermedad multicéntrica y multifocal siempre y cuando los márgenes sean negativos. El panel recomendó el concepto “no tinta en el tumoral”, para considerar que los márgenes son negativos y manejo quirúrgico en cáncer de mama invasivo independientemente de la biología molecular y subtipo histológico.

La Sociedad de Oncología Radioterápica (ASTRO) recomendaban que un margen de 2 mm puede ser suficiente para evitar la rescisión¹.

Sistemas de Irradiación Intraoperatoria

Con los años las técnicas de irradiación han ido mejorando, y siempre la finalidad es reducir la toxicidad y logrando control local de la enfermedad. El desarrollo en la Radioterapia, llevo a evaluar una forma de irradiación localizada, que permita impartir dosis más altas con menor toxicidad, por estos motivos, nace el concepto de irradiación intraoperatoria dentro de la gran técnica de irradiación parcial (APBI).

Los sistemas de ortovoltaje consisten de una fuente pequeña de bajo kV de energía de rayos X, que emiten un espectro de rayos X isotrópica. Para la irradiación del lecho tumoral de la mama, se utilizan los aplicadores esféricos, elegidos según el tamaño de la cavidad de la escisión, se ponen en la parte superior de la fuente, lo que resulta en un suministro de la dosis esférica con muy empinada dosis caída-off.

IOERT basado en acelerador lineal es posible con diferentes energías de electrones (4-18 MeV). Después de la eliminación del tumor, el tejido que rodea la cavidad de escisión es quirúrgicamente movilizado y aproximado

temporalmente por suturas a fin de que las paredes adyacentes en alcance del haz de electrones. El espesor del tejido se mide generalmente por ecografía intraoperatoria para la prescripción individual de dosis en profundidad, la elección de las energías de electrones adecuados y diámetros de tubo de electrones que proporcionan cobertura segura de la base del tumor, respectivamente. Las propiedades dosimétricas de los dos métodos IORT en términos de homogeneidad de la dosis, la flexibilidad hacia formar un volumen objetivo asimétrico, y su consiguiente capacidad para administrar una dosis mínima especificada para un volumen difieren enormemente²¹.

Irradiación parcial de la mama

Las características de las pacientes que debe recibir irradiación parcial de la mama, se encuentran estandarizado según estándares internacionales y guías tanto americanas como europeas.

Los pacientes que se encuentran seleccionados para recibir irradiación parcial, están dentro de los criterios de los estudios ELIOT y TARGIT. Basados en esto se puede definir que las edades de selección van entre 45 y 50 años, los tumores tendían a ser grandes entre 2 a 5 cm, la prevalencia de metástasis ganglionar era 0 o muy baja para que sea incluido en es los criterios de selección. Los márgenes establecidos son muy sencillos bajo la definición de “No tinta en el tumor”².

Irradiación total de la mama

La radioterapia como parte del tratamiento en cáncer de mama, nos permite ofrecer control de la enfermedad inicial. Cuando las pacientes reciben radioterapia intraoperatoria, sin recibir una cirugía radical, en su mayoría amerita irradiación total de la mama. Es importante que dentro de las consideraciones para esta técnica de irradiación se toma en cuenta el alto índice de recurrencia en pacientes con cáncer de mama *in situ*.

2.2 Definición de términos básicos

Cirugía de conservación: Remover la tumoración con márgenes libres, permitiendo la conservación de la mayor parte de la mama³

Cancer de mama *in situ*: La evaluación anatomopatológica del cáncer de mama incluye tanto el patrón *in situ*, como el patrón infiltrante. Se sabe que el cáncer de mama con patrón ductal *in situ*, tiene alto riesgo de recurrencia por su ubicación en su mayoría multifocal. Bajo este concepto por mucho tiempo estas pacientes a pesar de encontrarse en estadio temprano, era tratadas con cirugía radical (mastectomía); sin embargo, con el advenimiento de técnicas de irradiación, la conservación de la mama se está convirtiendo en manejo estándar⁴.

Radioterapia Intraoperatoria: La radioterapia intraoperatoria utiliza sistemas como ortovoltaje, que mediante un aplicador que se pone en contacto con el lecho tumoral, imparte altas dosis de radiación en una sola aplicación, logrando acortar el tiempo de tratamiento y el daño por radiación de órganos alrededor⁷.

Las dosis en cáncer de mama utilizadas con mayor frecuencia es 20 Gy y el tiempo de irradiación depende del tamaño del aplicador, el cual varía de acuerdo al tamaño tumoral y el lecho operatorio, cuanto más grande es el aplicador, mayor es el tiempo de irradiación.

Sobreimpresión: El refuerzo con radiación localizado al lecho tumoral o al tumor residual después de un tratamiento oncológico, lo cual permite llegar a dosis de radiación que consienten la destrucción tumoral².

CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis general:

H1: Hay una asociación entre radioterapia intraoperatoria (RIO) con el tiempo de supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama in situ sometidos a cirugía de conservación en el INEN 2019-2021.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cualitativa	Años	Ordinal	A	14 a 17	Historia clínica
					B	18 a 29	
					C	30 a 49	
					D	40 a 49	
					E	50 a 59	
					F	60 a 69	
					G	70 a más	
Tamaño tumoral	Tamaño inicial según ecografía	Cualitativa	Estudio de imagen	Ordinal	0	< o = 1.5 cm	Historia clínica
					1	1.6 a 2.5 cm	
					2	2.6 a 3.5 cm	
					3	> 3.5 cm	
						No	
Subtipo molecular	Según la expresión de receptores estrógeno, progesterona, HER-2.	Cualitativa	Anatomía Patológica	Nominal	Triple negativo	RE (-) RP(-) HER 2(-)	Historia clínica
					HER 2 PURO	RE (-) RP(-) HER 2(+)	
					LUMINAL C/ HER 2	RE (-/+) RP(-/+) HER 2(+)	
Metástasis a distancia	Evidencia de enfermedad no loco regional	Cualitativa	Estudios de imágenes	Nominal	0	Sí	Historia clínica
					1	No	
		Cualitativa	Esquema	Nominal	0	Teleterapia	

Esquema de Radioterapia	Modalidad de entrega e refuerzo al lecho operatorio				1	Intraoperatoria	Historia clínica
Supervivencia Libre de enfermedad	Meses vivo luego de finalizado el tratamiento sin enfermedad.	Cuantitativa	Meses vivo	Razón	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10	Número de meses	Historia clínica
Supervivencia Global	Meses vivo luego del diagnóstico	Cuantitativa	Meses vivo	Razón	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10	Número de meses	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Según la intervención del investigador, el estudio que se empleará es observacional, ya que revisar historias clínicas de pacientes sometidos a radioterapia intraoperatoria en los años 2019-2021; según el alcance, es de tipo analítico, considerando que vamos a comparar el tiempo de sobrevida de recurrencia de pacientes con cáncer de mama *in situ* sometidos a cirugía de conservación con radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico más radioterapia externa, radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico sin radioterapia externa y solamente radioterapia externa; según el número de mediciones de la o las variables de estudio, será longitudinal, ya que se va a realizar seguimiento a la población; según el momento de la recolección de datos, es retrospectivo. Responde a un diseño de estudios de sobrevida.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con cáncer de mama *in situ* sometidos a cirugía de conservación atendidas con radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico más radioterapia externa en los años 2019 a 2021.

Población de estudio

Pacientes con cáncer de mama *in situ* sometidos a cirugía de conservación expuesto con radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico más radioterapia externa, radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico sin radioterapia externa y solo radioterapia externa en el INEN en los años 2019 a 2021.

Tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño muestral mínimo necesario para sobrevida, deberemos conocer:

1. Dos de los siguientes tres parámetros:
 - Una idea del valor aproximado del riesgo relativo que se desea estimar (RR). RR=3
 - La proporción de enfermos habitualmente tratados con la terapia IRO (p). p=0.88 por estudios anteriores Omlin et al (2015).
 - El porcentaje de observaciones censuradas ψ que se espera en el total de la muestra. $\psi=0$
2. El nivel de confianza o seguridad $1-\alpha$. Generalmente se trabajará con una seguridad del 95%. $Z_{1-\alpha/2}=1.96$
3. El poder $1-\beta$ que se quiere para el estudio $Z_{1-\beta}=0.842$

El cálculo del tamaño muestral se puede realizar mediante la fórmula:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(\ln(RR))^2(1-\psi)(1-p)p}$$

$$n = \frac{(1.96 + 0.842)^2}{(\ln(3))^2(1-0.88)0.88}$$

$$n=61.6= 62$$

Se requiere para cada grupo de estudio un mínimo de 62 pacientes para estudiar sobrevida.

Muestreo o selección de la muestra

Se empleará la selección aleatoria simple

Criterios de selección

Inclusión

- Pacientes con informe del INEN con resultado anatomía patológica de cáncer de mama.
- Sometidas a cirugía de conservación.
- Recibieron radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico más radioterapia externa o

- Recibieron radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico sin radioterapia externa o
- Solo radioterapia externa

Exclusión

- Pacientes con segundo primario.
- Resultado de inmunohistoquímica incompleto.
- Resultado anatómico-patológico con componente infiltrante.
- Pacientes que no completaron el tratamiento de radioterapia.

Procesamiento y recolección de datos

Los datos requeridos para el estudio se obtendrán de la historia clínica de pacientes con cáncer de mama *in situ*, tratados con cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, que recibieron radioterapia intraoperatoria.

Instrumentos de recolección y medición de variables

En la recolección de datos a través de historias clínicas se usará una ficha de datos elaborado de acuerdo a los objetivos de estudio.

Procesamiento y análisis de datos

Una vez obtenida y procesada la información mediante una hoja maestra; construida mediante el programa informático Microsoft Excel 2015. El análisis de los datos se realizará mediante la utilización de técnicas estadísticas descriptivas y con el programa estadístico SPSS (Versión 25.0, Chicago, IL, USA), que pertenece al programa Windows. El análisis estadístico estará dado por el análisis descriptivo de los factores de estudio. Se realizará a través de las siguientes técnicas estadísticas de descripción: distribución de frecuencias de las variables nominales, gráficos de barras y de sectores circulares. Los gráficos estadísticos ayudarán a tener una representación visual de la totalidad de la información. Se medirá el tiempo de supervivencia en meses, y se va a comparar las medianas con el análisis de Kaplan Meier.

Aspectos éticos

La obtención de los datos de las historias clínicas se mantendrá en extrema confidencialidad, por lo que no existe probabilidad de atentar contra los derechos de los participantes. Se respetará los códigos de ética del INEN y del Colegio Médico.

CRONOGRAMA

MES 2021/ 2022	DICIEMBRE				ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL			
SEMANA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Diseño del Proyecto	X	X																		
Revisión de la Literatura		X	X																	
Marco Teórico				X																
Diseño de variables e indicadores					X															
Diseño y selección de la muestra					X															
Elaboración del proyecto de investigación						X														
Elaboración de Instrumento de recolección de datos							X													
Aplicación de Instrumento								X	X	X	X									
Análisis e Interpretación de datos												X	X							
Elaboración de resultados														X	X					
Elaboración de anexos, gráficos															X					
Elaboración del informe final																	X	X		
Presentación de trabajo de investigación																			X	X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto Estimado (soles)
Material de escritorio	200.00
Soporte Especializado	600.00
Empastado de Tesis	200.00
Impresiones	450.00
Logística	300.00
Refrigerio	300.00
Total	2050,00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Lai H-W, Liu L-C, Ouyang F, Yao C-C, Jan H-C, Chang Y-H, et al. (2017) Multi-center study on patient selection for and the oncologic safety of intraoperative radiotherapy (IORT) with the Xofigo Axxent® eBx® System for the management of early stage breast cancer in Taiwan. PLoS ONE 12(11): e0185876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185876>
2. Cambra MJ, Moreno F, Sanz X, Anglada L, Mollà M, Reyes V, Arenas M, Pedro A, Ballester R, García V, Casals J, Cusidó M, Jimenez C, Escribà JM, Macià M, Solé JM, Arcusa A, Seguí MA, Gonzalez S, Farrús B, Biete A. Role of boost radiotherapy for local control of pure ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery: a multicenter, retrospective study of 622 patients. Clin Transl Oncol. 2020 May;22(5):670-680. doi: 10.1007/s12094-019-02168-x. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31264148.
3. Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, Hoffman K, Hunt K, Wong J, Halasz LM, Freedman G, Prosnitz R Jr, Yassa M, Nguyen DHA, Hijal T, Haffty BG, Wai ES, Truong PT. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. JAMA Oncol. 2017 Aug 1;3(8):1060-1068. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6948. PMID: 28358936; PMCID: PMC5824216.
4. Chin C, Hirji S, Onishi M, Ha R, Taback B, Horowitz DP, Connolly EP. A Single-Institution Experience in the Preoperative Selection of DCIS Patients for IORT using the ASTRO Consensus Guidelines. Adv Radiat Oncol. 2018 Nov 20;4(2):253-260. doi: 10.1016/j.adro.2018.11.004. PMID: 31011670; PMCID: PMC6460097.
5. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Prognostic factors for local control in breast cancer after long-term follow-up in the eortc boost vs no boost trial: a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2017;3(1):42-48.
6. Ringberg A, Idvall I, Fernö M, et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. Eur J Surg Oncol. 2000;26(5):444-451.

7. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg.* 2003; 186(4):337-343.
8. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective Research Original Investigation Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ E8 *JAMA Oncology* Published online March 30, 2017 (Reprinted) jamaoncology.com Copyright 2017 American Medical Association. All rights reserved. Downloaded From: <http://oncology.jamanetwork.com/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/oncology/0/> on 03/31/2017 Copyright 2017 American Medical Association. All rights reserved. study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol.* 2006;7(8):652-656.
9. Yerushalmi R, Sulkes A, Mishaeli M, et al. Radiation treatment for ductal carcinoma in situ (DCIS): is a boost to the tumor bed necessary? *Neoplasma.* 2006;53(6):507-510.
10. Jiveliouk I, Corn B, Inbar M, Merimsky O. Ductal carcinoma in situ of the breast in Israeli women treated by breast-conserving surgery followed by radiation therapy. *Oncology.* 2009;76(1):30-35.
11. Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast with close or focally involved margins following breast-conserving surgery: treatment with reexcision or radiotherapy with increased dosage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(4):1021-1028.
12. Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, et al. Effect of radiotherapy boost and hypofractionation on outcomes in ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 2011;117(1):54-62.
13. Rakovitch E, Narod SA, Nofech-Moses S, et al. Impact of boost radiation in the treatment of ductal carcinoma in situ: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(3):491-497.
14. Meattini I, Livi L, Franceschini D, et al. Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: a single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(6): 613-618.

15. Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, David M, Duclos M, Freeman CR. Ductal carcinoma in situ: the influence of the radiotherapy boost on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2): e153-e158.
16. Kim JH, Choi DH, Park W, et al. Influence of boost radiotherapy in patients with ductal carcinoma in situ breast cancer: a multicenter, retrospective study in Korea (KROG 11-04). *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146(2):341-345.
17. Cutuli B, Wiezzane N, Palumbo I, Barbieri P, Guenzi M, Huscher A, Borghesi S, Delva C, Iannone T, Vianello E, Rosetto ME, Aristei C. Breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: Impact of boost and tamoxifen on local recurrences. *Cancer Radiother.* 2016 Jun;20(4):292-8. doi: 10.1016/j.canrad.2016.04.004. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27344537.
18. Chuwa EW, Tan VH, Tan PH, Yong WS, Ho GH, Wong CY. Treatment for ductal carcinoma in situ in an Asian population: outcome and prognostic factors. *ANZ J Surg.* 2008 Jan-Feb;78(1-2):42-8. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04354.x. PMID: 18199204.
19. Badve, Sunil S, and Yesim Gökmen-Polar. "Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019." *Pathology* vol. 51,6 (2019): 563-569. doi:10.1016/j.pathol.2019.07.005
20. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: evolving perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2000 Apr;26(2):103-25. doi: 10.1053/ctrv.1999.0149. PMID: 10772968.
21. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Edhi MM, Ali JP, Hashmi SK, Asif H, Faridi N, Khan A. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes.* 2019 Sep 23;12(1):605. doi: 10.1186/s13104-019-4653-x. PMID: 31547858; PMCID: PMC6755684.
22. Solin LJ. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* 2019 Mar 5;21(4):33. doi: 10.1007/s11912-019-0777-3. PMID: 30834994.
23. Sakorafas GH, Farley DR. Optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Surg Oncol.* 2003 Dec;12(4):221-40. doi: 10.1016/S0960-7404(03)00031-8. PMID: 14998563.

24. Cowell CF, Weigelt B, Sakr RA, Ng CK, Hicks J, King TA, Reis-Filho JS. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: revisited. *Mol Oncol.* 2013 Oct;7(5):859-69. doi: 10.1016/j.molonc.2013.07.005. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23890733; PMCID: PMC5528459.

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO) Y TIEMPO SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA IN SITU SOMETIDOS A CIRUGÍA DE CONSERVACIÓN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2019-2021	¿En qué medida radioterapia intraoperatoria (RIO) se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama <i>in situ</i> sometidos a cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021?	Objetivo general Analizar en qué medida la radioterapia intraoperatoria (RIO) se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama <i>in situ</i> sometidos a cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021. Objetivos específicos: Determinar en qué medida la radioterapia intraoperatoria (RIO) en el acto quirúrgico más radioterapia externa se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama <i>in situ</i> sometidos a cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021 Determinar en qué medida la radioterapia intraoperatoria (RIO) en el acto quirúrgico sin radioterapia externa se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama <i>in situ</i> sometidos a cirugía de conservación en el	Hipótesis general: H1: Hay una asociación entre radioterapia intraoperatoria (RIO) con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama <i>in situ</i> sometidos a cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021. Hipótesis específica: He1: La radioterapia intraoperatoria (RIO) en el acto quirúrgico más radioterapia externa se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama <i>in situ</i> sometidos a cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021. He2: La radioterapia intraoperatoria (RIO) en el acto quirúrgico sin radioterapia externa se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama <i>in situ</i> sometidos	Observacional, analítico, longitudinal y responde a un diseño de sobrevida	Pacientes con cáncer de mama <i>in situ</i> sometidos a cirugía de conservación expuesto con radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico más radioterapia externa, radioterapia intraoperatoria en el acto quirúrgico sin radioterapia externa y solo radioterapia externa en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021. Se utilizará el programa SPSS versión 25.	Ficha de datos

		<p>Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021. Determinar en qué medida la radioterapia externa en el acto quirúrgico se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama <i>in situ</i> sometidos a cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021</p>	<p>a cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021. He3: La radioterapia externa en el acto quirúrgico se asocia con el tiempo de sobrevida libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama <i>in situ</i> sometidos a cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021.</p>		
--	--	--	---	--	--

Anexo 2. Instrumento

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
NUMERO DE HISTORIA CLÍNICA	<input type="text"/>			
EDAD	<input type="text"/>			
FECHA DE DIAGNÓSTICO (IMAGEN)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ESTADIO(TNM PREOPERATORIO)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FECHA DE RIO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FECHA DE INICIO DE EXTERNA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FECHA DE TERMINO DE EXTERNA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
INICIO DE TELETERAPIA (MESES POS CIRUGIA)	<input type="text"/>			
TAMAÑO PREOPERATORIO (ECOGRAFIA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	≤1.5CM	1.6 - 2.5CM	2.6-3.5CM	>3.5CM
COMPROMISO GANGLIONAR INICIAL	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
	SI	NO		
COMPROMISO GANGLIONAR EN LA CIRUGIA	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
	SI	NO		
GRADO HISTOÓGICO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	I	II	III	
RECEPTORES HORMONAL	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
	POSITIVO	NEGATIVO		
HER 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
	POSITIVO	NEGATIVO		
RESPUESTA PATOLÒGICA SEGÚN MILLER Y PAYNE	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	G1	G2	G3	G4
TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD	<input type="text"/>			
RECURRENCIA LOCAL	<input type="text"/>			
METÁSTASIS	<input type="text"/>			
MESES VIVO POS DIAGNÓSTICO	<input type="text"/>			

Anexo 3. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO: _____ con DNI: _____, acepto de manera libre y voluntaria participar del estudio de investigación acerca de radioterapia intraoperatoria y tiempo de sobrevida libre de recurrencia en cáncer de mama in situ en cirugía de conservación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2019-2021, habiéndome informado acerca de los objetivos de mencionado estudio, así como también de posibles complicaciones del mismo, aceptando de manera voluntaria y haciéndome conocer que en cualquier momento del mismo puedo desistir de participar.

FIRMA DEL PACIENTE
DNI:

TESTIGO
DNI:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Datos del participante/paciente

Nombre: _____

Persona que proporciona la información y la hoja de consentimiento

Nombre: _____

He leído, he sido informado y comprendo el contenido de la presente hoja de Información, lo que acredito con mi firma en prueba de mi consentimiento en todo lo que en ella se contiene. He preguntado y aclarado las posibles dudas a la Dra/Dr

Entiendo que mi participación es voluntaria y gratuita y comprendo que puedo solicitar la revocación de este consentimiento en cualquier momento, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos presentes y/o futuros.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada y que puedo solicitar información sobre los resultados de este estudio una vez concluido.

Lima, dedel 20.....

Fecha:

Firma del Participante/paciente

Fecha:

Firma del médico que realiza el consentimiento informado

