



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA EN CIRUGÍA DE  
CONSERVACIÓN DE MAMA POSQUIMIOTERAPIA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS  
2015-2016**

**PRESENTADA POR  
JOSÉ FERNANDO ROBLES DÍAZ**

**ASESORA  
ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

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

**LIMA – PERÚ**

**2017**



**Reconocimiento - No comercial**

**CC BY-NC**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA EN CIRUGÍA DE  
CONSERVACIÓN DE MAMA POSQUIMIOTERAPIA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
NEOPLÁSICAS 2015-2016**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

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

**PRESENTADO POR  
JOSÉ FERNANDO ROBLES DÍAZ**

**ASESOR  
Mg. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**LIMA, PERÚ**

**2017**

## ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1. Importancia	4
1.4.2. Viabilidad	5
1.5 Limitaciones	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	16
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>17</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	17
3.2 Variables y su operacionalización	18
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>19</b>
4.1 Diseño metodológico	19
4.2 Diseño muestral	19
4.3 Procedimientos de recolección de datos	20
4.4 Procesamiento y análisis de datos	21
4.5 Aspectos éticos	21
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>22</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la situación problemática

El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en el mundo y es el más frecuente entre las mujeres, con un estimado de 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados en 2012. Las tasas de incidencia varían casi cuatro veces en las regiones del mundo, con tasas que van desde 27 por 100 000 en África media y Asia oriental a 92 en América del Norte. Representa la quinta causa de muerte por cáncer en general y, aunque es la más frecuente en mujeres de regiones menos desarrolladas (324 000 muertes, 14,3% del total), es ahora la segunda causa de muerte por cáncer en las regiones más desarrolladas (198 000 muertes, 15,4%) después del cáncer de pulmón. El rango de tasas de mortalidad entre las regiones del mundo es menor que el de la incidencia, debido a la supervivencia más favorable del cáncer de mama en regiones desarrolladas de alta incidencia, con tasas que van de 6 por 100 000 en Asia Oriental a 20 por 100 000 en África Occidental.<sup>1</sup>

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. Ello afectará a la población de mujeres fértiles económicamente activa, por lo que es de suma importancia el tratamiento oncológico conservador, que preserve la supervivencia global observada en los últimos años.<sup>2</sup> 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, con lo que se logrará una respuesta patológica completa y se indica un mejor pronóstico, especialmente para tumores con receptores de estrógeno expresados.<sup>3</sup>

En el Instituto Nacional de Enfermedades de Neoplásicas (INEN) existe un número

creciente de pacientes que reciben terapia sistémica neoadyuvante antes de la terapia de conservación de mama, especialmente en el grupo localmente avanzado o con inmunofenotipo triple negativo o HER 2 puro. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de recidiva local y a distancia, debido a su biología tumoral. Sería favorable que los 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, lo que proporcionaría un buen resultado estético, y generaría una tendencia a la superioridad en comparación con el impulso externo.<sup>4,5,6</sup>

Sin embargo, los resultados de los pacientes que han recibido un impulso intraoperatorio con una fuente de rayos X de 50 kV después de la quimioterapia neoadyuvante hasta ahora no se han publicado. Desde el año 2014, en el departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se está utilizando la modalidad de radioterapia intraoperatoria con energía de Rayos X, por lo que es necesario conocer los resultados de recurrencia o metástasis en pacientes que recibieron pos neoadyuvancia con quimioterapia.

El INEN tiene el área de Radioterapia, donde acude un aproximado de 2600 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. De estas, son 800 las que reciben terapia neoadyuvante a base de quimioterapia, porque el tumor es avanzado o pertenecen al inmunofenotipo triple negativo o HER 2 puro.

Es el área de Cirugía donde 500 mujeres son operadas, luego de la neoadyuvancia. Solo 20%, aproximadamente recibe radioterapia intraoperatoria, por decisión de la junta médica, tanto de los servicios de Radioterapia y Cirugía, de acuerdo a criterios clínicos e imagenológicos. El problema es que no todas las pacientes se benefician, a pesar de ser la mejor opción para asegurar el control local.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es el resultado del refuerzo con irradiación al lecho tumoral en cirugía de conservación de mama, luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos y her-2 positivo, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de 2015 a 2016?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Describir el resultado del refuerzo con irradiación al lecho tumoral en cirugía de conservación de mama, luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos y her-2 positivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2015 a 2016.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Contrastar la supervivencia global en pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos.

Contrastar la supervivencia global en pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en her-2 positivo.

Comparar el tiempo libre de enfermedad en pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos.

Confrontar el tiempo libre de enfermedad en pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en her-2 positivo.

Asociar las características clínicas en pacientes con recurrencia local que recibieron radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos y her-2 positivo.

Asociar las características patológicas en pacientes con recurrencia local que recibieron radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos y her-2 positivo.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

Este trabajo es importante, ya que existe poco conocimiento respecto a los resultados en el control local empleando la radioterapia intraoperatoria luego de la neoadyuvancia a base de quimioterapia. Podría traer mejorías en el manejo futuro en este grupo de pacientes sometidos a cirugía de conservación luego de la neoadyuvancia, de acuerdo a los siguientes puntos:

Describir el comportamiento de la enfermedad al emplear esta modalidad de tratamiento.

Identificar el periodo libre de enfermedad media según el tipo irradiación.

Los resultados permitirán tener un sustento para emplear dicha modalidad, acarreando disminución de costo y tiempo.

### **1.4.2 Viabilidad**

Este proyecto es viable porque se cuenta con las condiciones y recursos necesarios para llevarla a cabo. Tenemos la colaboración del personal informática, los permisos necesarios del INEN, para acceder a la información requerida de las Historias Clínicas de la población a analizar del período enero del 2015 a diciembre de 2016.

Se cuenta con el tiempo suficiente para recabar toda la información necesaria y poder tener éxito en nuestra investigación. Todo esto permitirá sustentar nuestra investigación; por lo tanto, no hay obstáculos que nos impidan llevarla a cabo.

### **1.5 Limitaciones**

La investigación, por el número limitado de pacientes que recibieron radioterapia intraoperatoria, sus resultados no serán generalizables, debido que una parte de la población vienen de referidos de unidades oncológicas. En estos los datos de seguimiento, no podrán obtenerse adecuadamente.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En 2011, se desarrolló una investigación de tipo cuantitativo y diseño experimental que incluyó como población de estudio a 300 mujeres con cáncer de mama en estadio temprano presentando una tumoración de 4 centímetros y/o ganglio comprometido, fueron intervenidas mediante cirugía de conservación más irradiación a lecho tumoral de 18 a 20 Gy a superficie del aplicador; posteriormente, 39% recibieron quimioterapia adyuvante y todas recibieron radioterapia externa a toda la glándula mamaria a dosis de 45 a 50 Gy en 25 sesiones. La investigación determinó cinco años de seguimiento, recurrencia ipsilateral de 1,73%, y el trabajo concluyó que ofrece seguridad y eficacia a largo plazo esta técnica.<sup>7</sup>

Se desarrollo, en 2011, una investigación de tipo cuantitativo y diseño experimental que incluyó como población de estudio a 1305 mujeres con cáncer de mama en estadio temprano presentando una tumoración hasta 2,5 centímetros sin ganglio comprometido, 651 fueron intervenidas mediante cirugía de conservación más irradiación a lecho tumoral de 21 Gy a superficie del aplicador, mientras que 654 recibieron radioterapia externa a toda la glándula mamaria a dosis de 50 Gy en 25 sesiones más sobreimpresión de 10 Gy. La investigación determinó 5 años de seguimiento, recurrencia de mama ipsilateral de 4,4% en el grupo de radioterapia intraoperatoria mientras 0,4% en los de radioterapia externa, y el trabajo concluyó que la tasa de recurrencia ipsilateral en el grupo de radioterapia intraoperatoria estaba dentro del margen de equivalencia pre-especificado, una mejor selección de pacientes podría ofrecer mejores resultados.<sup>8</sup>

En 2013, se desarrolló una investigación de tipo cuantitativo y diseño experimental que incluyó como población de estudio a 1109 mujeres con cáncer de mama; se aplicó una dosis media de radioterapia intraoperatoria con electrones de 10 Gy, que precedió a la radioterapia externa con 50 a 54 Gy. La investigación determinó con 72,4 meses de seguimiento, solo se observaron 16 recurrencia en la mama, con una

tasa de control tumoral local del 99,2%, siendo las recaídas entre los 12,5 a 151 meses luego del tratamiento primario, y el trabajo concluyó que, en todos los subgrupos de riesgo, un impulso de radioterapia intraoperatoria de 10 Gy antes de la radioterapia externa proporciona tasas de control local sobresalientes.<sup>6</sup>

Se desarrolló, en 2013, una investigación de tipo cuantitativo y diseño experimental que incluyó como población de estudio a 42 mujeres con cáncer de mama con estadio clínico temprano, mayor o igual a 65 años y sin compromiso ganglionar, aplicándose una dosis de radioterapia intraoperatoria con electrones de 21 Gy. La investigación determinó a 5 años de seguimiento, solo 4 presentaron fracaso local, con una supervivencia libre de enfermedad del 92,7%, y el trabajo concluyó que la radioterapia intraoperatoria parcial exclusiva de la mama es factible para el cáncer en estadio temprano en pacientes seleccionados.<sup>9</sup>

Se desarrolló, en 2015, 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 una 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 externa.<sup>4</sup>

En 2015, se desarrolló una investigación de tipo cuantitativa y diseño descriptivo que incluyó como población 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 lecho.<sup>10</sup>

En 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 pacientes 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 pacientes.<sup>11</sup>

Se desarrolló, en 2015, una investigación de tipo cuantitativo y diseño experimental comparativo, que incluyo cultivo de células de cáncer de mama, siendo 12 las que recibieron radioterapia intraoperatoria de 20 Gy a superficie del aplicador, versus 18 como grupo control sin radioterapia. La investigación determinó una tendencia no significativa para un efecto inhibitor de la radioterapia intraoperatoria sobre la capacidad proliferativa al 1% del líquido de la herida operatoria y el trabajo concluyo que la proliferación a corto plazo no muestra un efecto significativo con la radioterapia introoperatoria.<sup>12</sup>

En 2015, se desarrolló una investigación de tipo cuantitativo y diseño experimental, que incluyo 645 pacientes con cáncer de mama, recibiendo un refuerzo mediante radioterapia intraoperatoria de 10 Gy seguido de radioterapia externa de 40,5 Gy en 15 sesiones a toda la mama. La investigación determinó tras un seguimiento de 12,6 meses, tres pacientes presentaron metástasis, no se observaron recurrencia en la mama y el trabajo concluyó que la tolerancia del régimen combinado de radioterapia

intraoperatoria y radioterapia externa hipofraccionada a la mama es excelente con reacciones agudas moderadas y reacciones tardías insignificantes en evaluación a corto plazo.<sup>13</sup>

Se desarrolló, en 2016, una investigación de tipo cuantitativo y diseño experimental comparativo, que incluyó 23 pacientes con cáncer de mama de bajo riesgo tratadas con cirugía de conservación, siendo 11 las que recibieron radioterapia intraoperatoria de 20 Gy con aplicador de 50 Kv de rayos X, versus 12 como grupo control sin radioterapia intraoperatoria. La investigación determinó que la radioterapia intraoperatoria no tuvo efecto significativo en la concentración de TGF- $\beta$  ni en la matriz extracelular hialuronano en el drenaje de líquido del sitio operatorio y el trabajo concluyó que dado que la TGF- $\beta$  contribuye al edema y juega un papel en la regulación de las células endoteliales primarias, sugiere que la inhibición de TGF- $\beta$  directamente después de la cirugía podría prevenir el desarrollo de efectos secundarios tales como edema y fibrosis.<sup>14</sup>

En 2016, se desarrolló una investigación de tipo cuantitativo y diseño descriptivo, que incluyó 45 casos de radioterapia intraoperatoria planeados que no se completaron. La investigación determinó las razones, que incluye un aplicador inadecuado a la distancia de la piel (71%), alteraciones en la localización del cable el día de la cirugía (19%), falla del equipo (5%) e inestabilidad hemodinámica (5%), el volumen de operaciones por cirujano se asoció con el fracaso de completar y el trabajo concluyó que el espaciamiento insuficiente entre la piel y el aplicar es la razón más común para no completar la radioterapia intraoperatoria, además sugiere una curva de aprendizaje para la selección del paciente o la técnica intraoperatoria.<sup>15</sup>

Se desarrolló, en 2017, una investigación de tipo cuantitativo y diseño experimental comparativo, que incluyó 81 mujeres con cáncer de mama estadio clínico I-II, siendo segregadas en un grupo que recibió solo radioterapia intraoperatoria con electrones de 21 Gy, comparando con el grupo de radioterapia intraoperatoria con electrones de 10 Gy seguido de radioterapia externa de 40,5 Gy en 15 sesiones a toda la mama. La investigación determinó con un seguimiento de 12 meses, ambos grupos fueron bien tolerados por todos los pacientes sin toxicidad de grado 3, el 100% de los pacientes tuvieron una excelente estética y el trabajo concluyó que después de la

cirugía de conservación la radioterapia intraoperatoria con o sin radioterapia externa hipofraccionada pueden ser una opción en etapa inicial.<sup>16</sup>

## **2.2 Bases teóricas**

### **Cáncer de mama**

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común y la principal causa de muerte relacionada con el cáncer entre las mujeres a nivel mundial. Es una enfermedad heterogénea, compuesta de muchas entidades morfológicas y moleculares. La heterogeneidad refleja diferentes resultados clínicos. De acuerdo a los perfiles de expresión génica, el cáncer de mama se clasifica en 5 subtipos intrínsecos.<sup>17</sup> Sin embargo es más práctico utilizar los subtipos definidos por los criterios clínico patológicos, siendo similares, pero no idénticos a los subtipos intrínsecos y representan una aproximación conveniente. La clasificación de esta patología puede ayudar en conocer el pronóstico y la selección de tratamiento que tienen más probabilidades de beneficiarse.<sup>18</sup>

### **Clasificación según inmunohistoquímica**

Este enfoque utiliza la definición inmunohistoquímica del receptor de estrógeno (RE) y progesterona (RP), la detección de sobreexpresión y / o amplificación del oncogén 2 del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), y el índice de marcaje Ki-67, un marcador de proliferación celular. Obteniéndose cinco subtipos moleculares, siendo estos: luminal A, luminal B con HER2 negativo, luminal B con HER2 positivo, HER2 y triple negativo (TN), este último subdividido en tipo basal y nulo.<sup>18</sup>

Estos subtipos se comportan de manera diferente con patrones específicos de mortalidad en el tiempo desde el diagnóstico. Siendo el patrón de supervivencia en tumores con receptores de estrógeno positivo se comporta cualitativamente diferente a la de los tumores con receptores de estrógeno negativos. En los tumores con receptores de estrógeno positivo, la tasa de mortalidad es aproximadamente

constante en el tiempo desde el diagnóstico, mientras que la tasa de mortalidad asociada con la enfermedad con receptores de estrógeno negativo es inicialmente alta y luego disminuye progresivamente con el tiempo. Sin embargo, el patrón de las tasas de mortalidad asociadas con el subgrupo HER2 positivo de los tumores con receptores de estrógeno positivo es similar a las de los subtipos no luminales.<sup>19</sup>

El sesenta por ciento de los casos de cáncer de mama son subtipo Luminal, siendo este el subtipo a tener un mejor pronóstico en comparación con el subtipo no luminal, ya que el subtipo luminal es receptor hormonal positivo. Por lo tanto, es más sensible al enfoque de terapia hormonal. De estos el tipo luminal A se asocia con buenos factores pronósticos, baja recaída y alta tasa de supervivencia. En contraposición el luminal B, presenta tasa de proliferación celular más alta, tiende a ocurrir entre la edad joven, con mayor grado histológico y tumor de gran tamaño, siendo su pronóstico relativamente peor en comparación con el subtipo Luminal A. Respecto a los no luminales, consiste en los subtipos HER2 positivos, identificándose esta amplificación en aproximadamente el 20-25% de los cánceres de mama, y triples negativos. Estos últimos subtipos tienen un pronóstico bastante pobre y son más propensos a la recurrencia frecuente y metástasis temprana. El pronóstico del subtipo HER2 positivo es mejor comparado con el subtipo TN ya que puede tratarse con Trastuzumab / Herceptin. Mientras tanto, para el subtipo TN, la quimioterapia es la única mejor opción de tratamiento.<sup>20</sup>

## **Tratamiento**

El tratamiento del cáncer en estadio temprano se plantea la cirugía de primera intención, sin embargo, al presentar inmunofenotipo HER 2 positivo o TN, se favorecerían de terapia sistémica neoadyuvante basada en quimioterapia con o sin inmunoterapia, como en los localmente avanzados no operables. La terapia sistémica neoadyuvante se utiliza cada vez más para el tratamiento en pacientes con cáncer de mama operable;<sup>21</sup> se demostró conservación de la mama sin comprometer la supervivencia.<sup>22</sup>

## Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento sistémico con quimioterápicos administrados antes del procedimiento quirúrgico definitivo del cáncer de mama. Históricamente, la administración sistémica de la quimioterapia neoadyuvante estaba reservada para el cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio. Una respuesta clínica se observa en aproximadamente el 80% de los casos, y menos de 5% de los pacientes tendrán evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante.<sup>21, 22</sup>

Sus objetivos son posibilitar la cirugía en casos inoperables de inicio, así como disminuir el tamaño tumoral para plantear cirugía conservadora en los casos en que la mastectomía sería la primera opción. Del mismo modo, permite evaluar la eficacia del tratamiento sistémico valorando in vivo la respuesta tumoral. Por tal motivo, la quimioterapia neoadyuvante tiene tradicionalmente un papel fundamental en el cáncer de mama localmente avanzado, referido a los estadios III A al III C, así como un T3-T4,<sup>23</sup> en estos casos la cirugía no es posible inicialmente, y en el cáncer de mama en estadios precoces con indicación de tratamiento sistémico adyuvante referido a los estadios I - II, en los que existe mala relación tumor/mama y que estarían abocados a mastectomía o en los que la localización del tumor condicionaría un mal resultado estético. Pero, cada vez de forma más clara, en donde la administración de quimioterapia neoadyuvante adquiere una especial relevancia es en los fenotipos de cáncer de mama TN y HER-2 positivo, independientemente del tamaño tumoral. En dichos casos, la evaluación objetiva de la respuesta tumoral in vivo nos puede proporcionar información pronóstica fundamental para las pacientes.<sup>24</sup>

La combinación de un régimen quimioterapéutico y un anticuerpo monoclonal recombinante contra HER2, como el trastuzumab, ha formado la piedra angular de la terapia para el cáncer de mama HER2 positivo. La superioridad de la adición de trastuzumab a un régimen de quimioterapia basada en taxanos se apoya en los datos de supervivencia libre de enfermedad a distancia.<sup>25</sup>

## Respuesta patológica

La prueba definitiva para valorar la respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante es el examen patológico, ya que permite la valoración *in vivo* de la respuesta tumoral al agente quimioterápico, lo que informa sobre la biología propia de cada caso y sobre el pronóstico de la paciente. Es ampliamente aceptado que la respuesta completa a la quimioterapia, a nivel anatomopatológico, guarda una estrecha relación con las tasas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global, siendo en todas las series estudiadas de mejor pronóstico las pacientes que alcanzan respuesta patológica a la quimioterapia. La remisión patológica en el tumor primario parece, por tanto, ser un fiel reflejo de la respuesta de las posibles micrometástasis a distancia. La respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante, tanto del tumor primario como de las metástasis ganglionares, se correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad y la recidiva.<sup>25</sup>

Existen diversas clasificaciones publicadas para gradar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante que utilizan distintos parámetros morfológicos de evaluación, como una gran variabilidad en la interpretación. Destacan, entre estas, el sistema de Miller y Payne (MyP)<sup>26</sup> y el de la carga tumoral residual (RCB).<sup>27</sup>

Según el sistema de MyP, consta de una escala de cinco categorías luego de la neoadyuvancia. En el caso de no observar células tumorales con técnicas histológicas rutinarias, es necesario recurrir a las técnicas de inmunohistoquímica para la detección de citoqueratinas. El grado 1 fue: ausencia de respuesta, grado 2: reducción menor (inferior al 30 %), grado 3: algo de reducción (entre el 30 y 90%), grado 4: reducción marcada (superior del 90%), y grado 5: ausencia de cáncer infiltrante residual, pudiendo haber carcinoma *in situ*.<sup>26</sup> Este sistema en su versión original no incluye el estatus ganglionar, aunque, posteriormente, se ha efectuado una propuesta a tal efecto, contando con cinco categorías, A: axila negativa verdadera, B: ganglios axilares positivos sin respuesta terapéutica, C: ganglios axilares positivos, pero con evidencias de respuesta terapéutica, D: ganglios axilares positivos inicialmente, pero negativos tras el tratamiento.<sup>28</sup>

Aproximadamente, el 40% de las pacientes con tumores triple negativo y cerca del 60% de las enfermas con tumores HER2 positivo tiene una respuesta patológica completa tras finalizar el tratamiento neoadyuvante.<sup>29</sup>

## **Radioterapia en cirugía de conservación**

La terapia conservadora de la mama se ha demostrado ser una estrategia de tratamiento equivalente a la mastectomía para los pacientes con cáncer de mama en estadio temprano.<sup>30</sup> La radioterapia ha sido una parte integral de la terapia conservadora de la mama. Este tratamiento, en el posoperatorio, reduce significativamente las tasas de recurrencia local. La más pronunciada reducción lograda se traduce en una mejor supervivencia. Son cuatro recurrencias locales impedidas las que dan como resultado una muerte de cáncer de mama evitado.<sup>31</sup>

Un metanálisis, realizado por el Early Breast Collaborative Group Cancer Trialists (EBCTCG), confirmó que la irradiación de toda la mama después de la cirugía conservadora de la mama podría reducir la recurrencia local y traducir un beneficio en la supervivencia comparando en ausencia de alguna modalidad de radioterapia.<sup>32</sup> Sin embargo, la irradiación tradicional de toda la mama, por lo general, requiere un largo tiempo de tratamiento de aproximadamente 5-6 semanas.

Basándose en el hallazgo de que las recurrencias locales que suelen producirse cerca o dentro del lecho del tumor después de la cirugía de conservación de mama,<sup>33</sup> se tiene la necesidad de realizar una sobreimpresión a nivel del lecho operatorio ya sea con teleterapia o irradiación durante la cirugía. Se implementó una nueva técnica, la irradiación parcial de mama, se dirigió la radiación a los tejidos de mama alrededor de la cavidad del tumor con menos fracciones. De esta manera, surgió la radioterapia intraoperatoria (IORT), la cual es una modalidad de irradiación parcial.

La IORT se define como una dosis única de irradiación entregada al lecho tumoral en el momento de la cirugía,<sup>34</sup> la cual es una de las ventajas para acortar el tiempo de tratamiento. Ello ocasiona menor sesiones en acelerador como una menor toxicidad a nivel pulmonar y cardíaco.

Una hipótesis de que la irradiación inmediata durante la cirugía tiene implicaciones en el microambiente tumoral, está basada en la cascada proliferativa inducida por la cicatrización de la herida quirúrgica. In vitro, el fluido de la herida se ha descrito como estimulante de la proliferación de células tumorales y la vez de potenciar la invasión, que puede ser bloqueado por una alta dosis con IORT.<sup>35</sup> Otro aspecto es la prevención de posible repoblación celular tumor residual entre la cirugía y la radioterapia adyuvante.

Esto ha dado lugar al desarrollo de diferentes enfoques técnicos, con el término IORT. Ahora se utiliza principalmente para las siguientes técnicas: sistemas de bajo kV ortovoltaje (por ejemplo, INTRABEAM) y la radioterapia intraoperatoria con electrones en aceleradores lineales móviles o estándar (IOERT).

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 enormemente.<sup>36</sup>

En comparación con IORT de electrones, la experiencia clínica a largo plazo después del impulso con IORT de 50 kV de rayos X todavía es menor, con actualizaciones

publicadas de dos cohortes más grandes disponibles. En el primero de 299 sometidos a cirugía conservadora fueron tratados con IORT a dosis de 20 Gy a superficie, seguido de irradiación a toda la mama de 45 a 50 Gy a 2 Gy por sesión luego de la curación de la herida o del término de la quimioterapia. A los cinco años tuvo una tasa de recurrencia estimada de 1,73% y una tasa observa de 2,67 %.<sup>7</sup> En una segunda serie de 197 pacientes, durante la cirugía de conservación con un impulse con IORT de 18 a 20 Gy seguido de irradiación a toda la mama a dosis de 46 a 50 Gy a 2 Gy por sesión, al seguimiento de los 37 meses, presentaron una tasa de recurrencia de 3% en la mama.<sup>36</sup>

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Cirugía conservadora:** Remover la tumoración con márgenes libres, permitiendo la conservación de la mayor parte de la mama.<sup>30</sup>

**Quimioterapia neoadyuvante:** Es la administración de quimioterapia antes del manejo quirúrgico, con el objetivo de aminorar la carga tumoral.<sup>37</sup>

**Técnicas inmunohistoquímicas:** Permite estudiar variables como el índice de proliferación tumoral, determinado por la expresión de moléculas como el MIB-1 (ki67), o la expresión de receptores hormonales o del receptor Her2neu por las células tumorales.<sup>38</sup>

**Radioterapia intraoperatoria:** Es una modalidad de irradiación parcial de mama que permite administrar dosis altas al lecho quirúrgico, en donde la carga tumoral microscópica puede estar presente después de la cirugía conservadora.

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Formulación de la hipótesis**

El presente es una investigación de tipo descriptivo, y no se han propuesto hipótesis.

### 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	
Metástasis ganglionar	Enfermedad a nivel axilar o supraclavicular	Cualitativa	Estudio de imagen	Nominal	0	Si	Historia clínica
					1	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	
Esquema de Radioterapia	Modalidad de entrega e refuerzo al lecho operatorio	Cualitativa	Esquema	Nominal	0	Teleterapia	Historia clínica
					1	Intraoperatoria	
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
Respuesta patológica	Según la escala de Miller y Payne	Cualitativa	Anatomía Patológica	Nominal	0	Grado 1	Historia clínica
					1	Grado 2	
					2	Grado 3	
					3	Grado 4	
					4	Grado 5	

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

El estudio que se empleará será un estudio observacional, ya que no se va a manipular ninguna variable. Este estudio es de tipo descriptivo, ya que se va a describir el resultado del refuerzo con irradiación al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama triples negativos y her-2 positivo en el INEN. Se revisarán registros de historias clínicas del período enero de 2015 a diciembre del 2016, lo que confiere a nuestro estudio ser de tipo transversal y de acuerdo a la temporalidad de tipo retrospectivo.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Pacientes con cáncer de mama triple negativo o Her 2 positivo que recibieron neoadyuvancia antes de la cirugía de conservación atendidas por el departamento de radioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### **Población de estudio**

Pacientes con cáncer de mama triple negativo o Her 2 positivo que recibieron neoadyuvancia antes de la cirugía de conservación atendidas por el departamento de radioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en los meses de enero 2015 a diciembre de 2016.

#### **Tamaño de la población de estudio**

Toda la población conformada por 200 pacientes con cáncer de mama triple negativo o Her 2 positivo que recibieron neoadyuvancia antes de la cirugía de conservación

atendidas por el departamento de radioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en los meses de enero 2015 a diciembre de 2016.

## **Muestreo**

Se incluirá toda la población en el estudio, por lo que no se necesitará un método de muestreo.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con informe del INEN con resultado anatomía patológica de cáncer de mama.

Con resultado de inmunohistoquímica Triple negativo o HER 2 positivo.

Pacientes que el primer tratamiento recibido fue quimioterapia con o sin inmunoterapia.

Sometidas a cirugía de conservación.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes con segundo primario.

Resultado de inmunohistoquímica incompleto.

Ausencia de resultado de FISH en las pacientes con resultado de HER 2: (++)

Pacientes que no completaron el tratamiento de radioterapia.

## **4.3 Procesamiento y recolección de datos**

Los datos requeridos para el estudio se obtendrán de la historia clínica de pacientes con cáncer de mama triple negativo o Her 2 positivo que recibieron neoadyuvancia antes de la cirugía de conservación.

## **Instrumento**

En la recolección de datos, a través de historias clínicas, se usará un registro dirigido a las variables del estudio.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Una vez obtenida y procesada, la información, mediante una hoja maestra se construirá 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 (Version 17.0, 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.

#### **4.5 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

## CRONOGRAMA

MES 2018	JULIO				AGOSTO				SETIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE			
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 antecedentes		X	X																	
Bases teóricas				X																
Diseño de operacionalización de variables					X															
Diseño y selección de la muestra					X															
Elaboración de Instrumento de recolección de datos						X														
Elaboración final del proyecto de investigación							X													
Aplicación del 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

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al.* GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase N0.1.
2. Lambertini M, Goldrat O, Barragan-Carrillo R, Viglietti G, Demeestere I, Villarreal-Garza C. Viable Options for Fertility Preservation in Breast Cancer Patients: A Focus on Latin America. *Rev Invest Clin.* 2017 Mar; 69(2):103-113.
3. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Viglietti G, Demeestere I, Villarreal-Garza C. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the gepartrio study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Nov; 124 (1):133–140.
4. Fastner G, Reitsamer R, Ziegler I, Zehentmayr F, Fussl C, Kopp P, *et al.* IOERT as anticipated tumor bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer – Results of a case series after 5-year follow-up. *Int J Cancer.* 2015 Mar; 136(5):1193–1201.
5. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, *et al.* Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Apr; 64(5):1410 – 5.
6. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, *et al.* IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis. *Radiother Oncol.* 2013 Aug; 108(2): 279 - 86.

7. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, *et al.* Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov; 81(4):1091–1097.
8. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, *et al.* Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013 Dec; 14(13): 1269-77.
9. Lemanski C, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Ailleres N, Pastant A, Rouanet P, *et al.* Electrons for intraoperative radiotherapy in selected breast-cancer patients: late results of the Montpellier phase II trial. *Radiat Oncol.* 2013 Aug; 1(8): 191.
10. Kolberg HC, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, *et al.* Targeted intraoperative radiotherapy tumour bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017 Jan; 193(1):62-69.
11. Kolberg HC, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, *et al.* Targeted Intraoperative Radiation Therapy Tumor Bed Boost During Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in TNBC and HER2 Positive Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Oct; 96(2): E6-E7.
12. Veldwijk MR, Neumaier C, Gerhardt A, Giordano FA, Sütterlin M, Herskind C, *et al.* Comparison of the proliferative and clonogenic growth capacity of wound fluid from breast cancer patients treated with and without intraoperative radiotherapy. *Translat Cancer Res.* 2015 Apr; 4(2).

13. Fastner G, Reitsamer R, Murawa D, Milecki P, Hager E, Ciabattoni A, *et al.* OC-0474: Hypofractionated WBI plus IOERT-boost in early stage breast cancer (HIOB): Updated results of a prospective trial. *Radiother Oncol.* 2015 Apr; 115(1): S233-S234.
14. Scherer SD, Bauer J, Schmaus A, Neumaier C, Herskind C, Veldwijk MR, *et al.* TGF- $\beta$ 1 is present at high levels in wound fluid from breast cancer patients immediately post-surgery, and is not increased by Intraoperative Radiation Therapy (IORT). *Plos One.* 2016 Sep; 11(9):e0162221.
15. Dossett LA, Abbott AM, Sun W, Loftus L, Lee MC, Diaz R, *et al.* Factors predictive of failure to complete planned intraoperative breast radiation using the intrabeam system. *J Surg Oncol.* 2016 Dec; 114(8): 930-932.
16. Bhandari T, Babaran W, Forouzannia A, Williams V, Harness J, Carpenter M, *et al.* A prospective phase I comparison of toxicity and cosmesis outcomes of single-fraction IORT and Hypofractionated radiotherapy with IORT boost in early-stage breast cancer. *Brachytherapy.* 2017 Nov; 16(6): 1232-1238.
17. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Sep; 98(19):10869-74.
18. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, *et al.* Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug; 22(8):1736-47.
19. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, *et al.* Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010 May; 7(5): e1000279.doi: 10.1371/journal.pmed.1000279.

20. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res.* 2009 Jun; 7(1-2): 4-13.
21. Graham PJ, Brar MS, Foster T, McCall M, Bouchard-Fortier A, Temple W, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer, is practice changing? A population-based review of current surgical trends. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct; 22(10):3376–82.
22. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg.* 2007 Oct; 94(10):1189–200.
23. Jiménez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, et al. Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015 Jul; 34(4):230-5.
24. Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, Chan S, Dahda A, Robertson JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: A review of the literature and future directions. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Feb; 35(2):113-22.
25. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012 May; 30(15):1796-804.
26. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast.* 2003 Oct; 12(5):320-7.
27. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic

- treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. *J Clin Oncol.* 2003 Jul; 21(13):2600-8.
28. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer.* 2006 Feb; 13(1):38 – 48.
29. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, *et al.* Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011 Oct; 365(14):1273–1283.
30. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, *et al.* 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.* 2011 Nov; 378(9804):1707-16.
31. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, *et al.* 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.* 2005 Dec; 366(9503):2087–106.
32. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, *et al.* Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001 Jul; 12(7):997–1003.
33. Alvarado MD, Mohan AJ, Esserman LJ, Park CC, Harrison BL, Howe RJ, *et al.* Cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Sep; 20(9):2873–80.
34. Veldwijk MR, Neumaier C, Axel Gerhardt<sup>2</sup>, Giordano FA, Sütterlin M, Herskind C, *et al.* Comparison of the proliferative and clonogenic growth capacity of wound fluid from breast cancer patients treated with and without intra-operative radiotherapy. *Translat Cancer Res.* 2015 Apr; 4(2):173-7.

35. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, *et al.* Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017 Jan; 12(1):23-30.
36. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M, *et al.* Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. *Ann Surg Oncol.* 2010 Oct; 17(3):352–8.
37. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, MacGrogan G, Fumoleau P, Brain E, *et al.* Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Oncol ann.* 2014 Jun; 25(6):1128 -1 36.
38. Ciocca DR, Gago FE, Fanelli MA, Calderwood SK. Co-expression of steroid receptors (estrogen receptor alpha and/or progesterone receptors) and Her-2-neu: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006 Dec; 102(1-5):32-40.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Radioterapia intraoperatoria en cirugía de conservación de mama posquimioterapia Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de 2015 a 2016</p>	<p>¿Cuál es el resultado del refuerzo con irradiación al lecho tumoral en cirugía de conservación de mama, luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos y her-2 positivo, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de 2015 a 2016?</p>	<p><b>Objetivo general</b>                      Describir el resultado del refuerzo con irradiación al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos y her-2 positivo en el INEN del 2015 a 2016</p>	<p>Tipo cuantitativo, de observación, retrospectivo, transversal y descriptivo.                      Tipo de diseño no experimental.</p>	<p>Pacientes con cáncer de mama triple negativo o Her 2 positivo que recibieron neoadyuvancia antes de la cirugía de conservación atendidas por el departamento de radioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en los meses de enero 2015 a diciembre de 2016.</p>	<p>Registro dirigido a las variables del estudio para obtención de los datos a partir de las historias clínicas.</p>
		<p><b>Objetivos específicos</b>                      Contrastar la supervivencia global en pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos.</p>			
		<p>Contrastar la supervivencia global en pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en her-2 positivo.</p>			
		<p>Comparar el tiempo libre de enfermedad en pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos.</p>			
		<p>Confrontar el tiempo libre de enfermedad en pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en her-2 positivo.</p>			
		<p>Asociar las características clínicas en pacientes con recurrencia local que recibieron radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos y her-2 positivo.</p>			
		<p>Asociar las características patológicas en pacientes con recurrencia local que recibieron radioterapia intraoperatoria o teleterapia al lecho tumoral en cirugía de conservación luego de neoadyuvancia con quimioterapia en triples negativos y her-2 positivo.</p>			

## 2. Instrumento de recolección de datos

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"/>	
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"/>	
FECHA DE INICIO DE EXTERNA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
FECHA DE TERMINO DE EXTERNA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
INICIO DE TELETERAPIA (MESES POS CIRUGIA)	<input type="text"/>			
TAMAÑO PREOPERATORIO (ECOGRAFIA)	$\leq 1.5\text{CM}$	1.6 - 2.5CM	2.6-3.5CM	$>3.5\text{CM}$
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
COMPROMISO GANGLIONAR INICIAL	SI	NO		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
COMPROMISO GANGLIONAR EN LA CIRUGIA	SI	NO		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
GRADO HISTOÓGICO	I	II	III	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
RECEPTORES HORMONAL	POSITIVO	NEGATIVO		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
HER 2	POSITIVO	NEGATIVO		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
RESPUESTA PATOLÒGICA SEGÚN MILLER Y PAYNE	G1	G2	G3	G4
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD	<input type="text"/>			
RECURRENCIA LOCAL	<input type="text"/>			
METÁSTASIS	<input type="text"/>			
MESES VIVO POS DIAGNÓSTICO	<input type="text"/>			