



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**Comparación entre Radioterapia Intraoperatoria y Radioterapia Convencional
en el tratamiento de cáncer de mama temprano en una institución oncológica en
Lima-Perú.**

Comparison between Intraoperative Radiation therapy and Conventional
Radiotherapy in the treatment of early breast cancer in an oncology institution in
Lima-Peru.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN RADIOTERAPIA.

AUTORES

Rubén Francisco Del Castillo Pacora

ASESORES

Gustavo Javier Sarria Bardales

LIMA - PERÚ

2021

Resumen.

Introducción: El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres y el segundo con mayor tasa de mortalidad en el Perú, ello a pesar de contar con tratamientos oncológicos adecuados en el país. Considerando lo anterior, se plantea comparar la Radioterapia externa (RE) con la Radioterapia intraoperatoria (RIO) en el tratamiento de estadios tempranos. Esta última se aplica en pocas instituciones y aún no existen publicaciones que la promuevan. **Objetivos:** Comparar recurrencia ipsilateral, supervivencia global y libre de enfermedad, luego de 2 años de tratamiento, en pacientes con cáncer de mama temprano que fueron sometidas a RIO o RE posterior a la cirugía de conservación durante los años 2016-2018 en Oncosalud. **Materiales y Métodos:** Se realizará un estudio observacional, analítico de cohortes retrospectivo, con análisis bivariado para las variables dependientes; recurrencia local ipsilateral, toxicidad y sobrevida con las variables independientes. La diferencia entre estos grupos será analizada con el modelo multivariado de regresión tipo Cox, para obtener el Hazard Ratio. El análisis de supervivencia se calculará mediante el método Kaplan-Meier. De un total de 482 pacientes, 166 pacientes recibieron RIO por lo que se tiene un número importante a nivel nacional para comparar la utilidad y el desenlace de la técnica.

Palabras clave [MeSH]: Radioterapia intraoperatoria, Radioterapia externa, Cáncer de mama temprano.

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	OBJETIVOS.....	7
III.	MATERIALES Y METODOS.....	8
	DISEÑO DEL ESTUDIO:.....	8
	POBLACIÓN:.....	8
	MUESTRA:.....	9
	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:.....	10
	RECOLECCIÓN DE DATOS E INSTRUMENTO:.....	16
	ASPECTOS ÉTICOS:.....	16
	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:.....	17
IV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
V.	PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA.....	24
	ANEXOS:.....	

I. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama es uno de los grandes problemas de salud pública en el mundo por ser la segunda neoplasia maligna más diagnosticada y ser la principal causa de muerte por cáncer de las mujeres en el mundo (1, 2). En Perú, la incidencia anual estimada es de 28 casos por 100,000 habitantes (3) y la tasa bruta de mortalidad (TBM) es 11.4 por 100,000. Asimismo, el estudio de tendencias de mortalidad realizado por el Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud (CDC-Perú) muestra que en el año 1986 el cáncer de mama se encontraba en la posición 24 del total de causas de muerte, con una tasa de 6.8 muertes por cada 100,000 habitantes; para el año 2015 había ascendido a la posición 13 como causa de mortalidad general y la tasa de mortalidad subió a 10.6 por cada 100,000 habitantes (4). Según el reporte de Globocan publicado en el 2018, se estima que el cáncer de mama en el Perú es la neoplasia más frecuente en mujeres, y es la segunda con mayor tasa de mortalidad (10.3 por 100,000 habitantes) en la población femenina (5). Por otro lado, no se tiene mucha información de la epidemiología del cáncer de mama al interior del país por las limitaciones al acceso a los diagnósticos existentes. Piñeros et al., señalan que existe un gran subregistro de datos disponibles para analizar incidencia de cáncer en el país pues los registros son centralizados en Lima y Arequipa (6).

Ante esta problemática, el Ministerio de Salud está tratando de ampliar el acceso a servicios oncológicos con el objetivo de detectar los casos en estadios más precoces y poder reducir la mortalidad de los cánceres controlables más comunes (entre ellos el de mam). Con ese propósito se ha realizado un incremento del presupuesto destinado

a enfermedades oncológicas; sin embargo, la atención especializada aún se encuentra centralizada en muy pocos establecimientos públicos y privados.

Se debe tener en consideración, además, que la población que logra acceder a una atención de salud privada representa solo el 5.1% de las personas que contaban con algún tipo de seguro de salud para el año 2017, y esta población se caracteriza por tener mejores condiciones socioeconómicas (7), lo que refleja la inequidad en salud a la que nos seguimos enfrentando como país. Así pues en la generalidad de los casos, según se ha informado, el diagnóstico suele realizarse en estadios II y III de cáncer de mama, siendo esta tendencia la que se mantiene hasta hoy (8). Estos indicadores evidencian que en el Perú el acceso de la mayor parte de la población a un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno de alta efectividad es limitado y esto genera graves consecuencias a la salud de las mujeres afectadas.

Por otro lado, se han identificado los siguientes factores de riesgo genéticos y medioambientales como; antecedente patológico familiar, menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, embarazo y partos después de los 35 años, no haber dado de lactar, uso de hormonas, consumo de alcohol, tabaquismo, obesidad, dieta inadecuada con alto consumo de carnes rojas y grasa animal, exposición a radiación ionizante, mayor densidad de la mama, mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 de herencia autosómico dominante de penetrancia variable y -en menor medida- a mutaciones en genes TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni) y PTEN (9,10,11).

Sobre el tratamiento, es cierto que la cirugía que se realiza en etapas tempranas del cáncer de mama puede reseca la totalidad macroscópica de la enfermedad que se haya identificado tanto en la mama como en tejido linfático regional. Sin embargo, a pesar de estos procedimientos, existe la posibilidad de que aún quede enfermedad microscópica en el lecho quirúrgico no detectada. Por ello, el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NIH por sus siglas en inglés) recomienda, sobre el cáncer de mama en estadio temprano, que luego de una cirugía de conservación se debe realizar radioterapia postoperatoria en la mama para disminuir el riesgo de enfermedad microscópica (19).

Al respecto, la RE o teleterapia (que como señalamos, es recomendada por el NIH) se administra a través de un equipo llamado acelerador lineal que emite rayos X de alta energía hacia el campo de tratamiento previamente delimitado. Esta administra fracciones de una dosis completa en un periodo de 5-6 semanas postcirugía, según lo establezcan las guías de tratamiento. Sin embargo, existen alternativas que podrían evitar el tratamiento prolongado, una de ellas es la RIO, la cual, a diferencia de la RE, entrega radiación localizada dentro del lecho quirúrgico (20).

La RIO le permite a la paciente recibir una única dosis de radiación directamente en el lecho quirúrgico, inmediatamente después de la escisión tumoral. Además, el ser monodosis brinda una nueva opción a las mujeres que no ven viable someterse a varias sesiones de radiación diaria durante 6 semanas y/o que no tienen acceso a un centro de

radioterapia cercano, ya que muchas de ellas optan por la mastectomía como única alternativa terapéutica (21).

Asimismo, desde el 2011, en Alemania se optó por complementar -en algunas pacientes- el tratamiento de RIO como sobreimpresión al lecho tumoral (Boost) con sesiones cortas de RE complementarias. A éste último grupo se le denomina TARGIT B y aquellas pacientes que solo recibieron RIO se le denomina TARGIT A.

De esta manera, las instituciones especializadas en radioterapia para el cáncer aplican cualquiera de las dos formas de RIO, con o sin complemento externo, de acuerdo con las características clínico-patológicas de cada paciente. Por ejemplo; para recibir TARGIT A (RIO) se consideran los siguientes criterios: edad mayor de 50 años, carcinoma ductal o in situ (DCIS), tumor con márgenes negativos mayores a 2 mm, T1N0, de inmunofenotipo luminal A; mientras que, para recibir TARGIT B (RIO como Boost) los criterios son: tener una edad menor a 50 años o más de 50 años, pero con factores de riesgo (receptor de estrógeno o progesterona -, HER2+, ganglios linfáticos +, grado nuclear 3, infiltración linfovascular + y KI67>14%) (22).

Por otro lado, en el año 2015, se publicó en la revista The Lancet un estudio que comparó el tratamiento de RIO versus RE, el cual mostró recurrencia local a 5 años en el seno conservado de 3,3% versus 1,3%, respectivamente (23). En el caso de la mortalidad por cáncer de mama, la misma fue similar para ambos grupos, pero hubieron menos decesos sin cáncer de mama en el grupo de RIO que el grupo RE. También se

comparó la toxicidad de ambas modalidades de tratamiento, las mismas que podían manifestarse como radiodermatitis en la piel expuesta a radiación y toxicidad cardiaca. En este rubro se observó una ligera disminución de estas con el tratamiento intraoperatorio, además de mejor resultado cosmético y mejor calidad de vida (23). En términos generales, para mujeres con cáncer de seno, se concluye que el tratamiento de RIO es igual de efectivo y probablemente más seguro que el RE convencional.

En cuanto a supervivencia global (SG), sociedades de cancerología de Estados Unidos y Reino Unido señalan que la SG a 5 años varía según cada etapa del cáncer de mama; llegando al 100% para el estadio I, 93%-90% II, 72%-60% III, 22%-15% y IV (24,25,26). La SG reportada a los 5 años para pacientes que recibieron RIO o RE es de 96.8% (27). Mientras que, en el caso de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) varía entre pacientes que recibieron RIO con RE o solo RE ; siendo que la SLE a los 5 años para el primer grupo es de 97.4% (28) y de 86% para el segundo grupo (29).

Hasta el momento en el Perú se han realizado muy pocos estudios acerca de pacientes sometidas a RIO. Uno de ellos es el estudio observacional que comparó los resultados de la sobreimpresión con RIO al lecho tumoral durante la cirugía de conservación de mama luego de la neoadyuvancia a base de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama TN y HER2 en el INEN (30). Por ese motivo, el estudio que planteamos es importante pues tiene como objetivo evaluar comparativamente la recurrencia local ipsilateral, toxicidad y supervivencia global tras la aplicación de RIO o RE adyuvante en nuestro medio, entre los años 2016-2018. De esta manera, se generará evidencias de

utilidad colaborando a sustentar la necesidad de implementar con mayor cobertura este tratamiento adyuvante; y, a la vez, ponerlo al alcance de cada vez más pacientes oncológicas que lo requieran (4). Adicionalmente, un análisis económico de salud realizado en el Reino Unido en el 2016 menciona que, si se administra RIO en lugar de RE -a pacientes adecuadamente seleccionadas- se podría reducir los costos a los proveedores de salud en £ 8–9.1 millones cada año (31). Por lo tanto, utilizar este tipo de tratamiento en un programa oncológico de salud pública sería un tratamiento costo efectivo muy beneficioso para nuestro sistema de salud, y en consecuencia, incluirse como tratamiento adyuvante en estadios tempranos de cáncer de mama.

El tema es de vital interés porque el cáncer de mama continúa siendo una de las principales causas de muerte en nuestro país. Por tal motivo, se podría considerar que el diagnóstico y/o tratamiento se está realizando de manera tardía o inadecuada, pese a existir avanzadas técnicas oncológicas para tratar cáncer de mama local como es la RIO. Además de ello, aunque esta técnica se aplica en pocas instituciones, aún no existen publicaciones que fomenten su uso en el país. Por esta razón, planteamos comparar los resultados del empleo de la técnica RIO y la RE y el seguimiento clínico patológico que tuvieron las pacientes, siendo este estudio completamente novedoso en nuestro medio.

Por lo tanto, la presente investigación abrirá camino al estudio de la RIO como técnica alternativa efectiva en el tratamiento de cáncer de mama no avanzando, y con ello se pueda incluirla como parte de nuestras guías de manejo a nivel nacional.

II. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL: Comparar la incidencia de recurrencia local ipsilateral y supervivencia en pacientes con cáncer de mama temprano, las mismas que fueron sometidas a Radioterapia intraoperatoria (RIO) o a Radioterapia externa (RE) adyuvante a la cirugía de conservación durante los años 2016-2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características demográficas de las pacientes con cáncer de mama temprano, las que fueron sometidas a cirugía de conservación con RIO o que recibieron RE adyuvante durante los años 2016-2018.
2. Describir las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama temprano, las que fueron sometidas a cirugía de conservación con RIO o RE adyuvante durante los años 2016-2018.
3. Comparar la incidencia de recurrencia local ipsilateral de las pacientes con cáncer de mama temprano, las que fueron sometidas a cirugía de conservación con RIO o con RE adyuvante durante los años 2016-2018.
4. Comparar la supervivencia global y libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama temprano, las que fueron sometidas a cirugía de conservación con RIO o con RE adyuvante durante los años 2016-2018.
5. Comparar la incidencia de toxicidad cardíaca de las pacientes con cáncer de mama temprano que fueron sometidas a cirugía de conservación con RIO o con RE adyuvante durante los años 2016-2018.

6. Comparar la incidencia de toxicidad dérmica de las pacientes con cáncer de mama temprano que fueron sometidas a cirugía de conservación con RIO o con RE adyuvante durante los años 2016-2018.

III. MATERIALES Y METODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizará un estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo. El cual nos permitirá poder comparar los resultados de los diversos estudios clínicos sobre la intervención de RIO como opción de tratamiento local.

De esta manera se podrá comparar la efectividad del mismo en la población de estudio. Sin embargo, no se podrá realizar una extrapolación pues la muestra es limitada y de una población seleccionada. Del mismo modo, es un paso inicial para el desarrollo de investigaciones de esta técnica.

POBLACIÓN:

- **Características generales:** La población objetivo a estudiar son 166 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano que recibieron RIO como BOOST y 316 pacientes que recibieron RE adyuvante en una clínica privada oncológica en Lima-Perú durante los años 2016 al 2018.

Respecto a la representatividad de la población seleccionada a pesar de que se trata de pacientes que tienen acceso a un servicio de salud privado (7), compartir características de la diversidad étnica, genética y medioambiental existentes en

el país; lo que nos permite considerar que los resultados podrían no ser diferentes a la mayoría de la población femenina peruana.

MUESTRA:

- A. Unidad de muestreo:** Toda paciente mujer con cáncer de mama en estadio temprano, que cumpla los criterios de inclusión y que fue sometida a RIO o RE adyuvante en la clínica privada oncológica sede del estudio.
- B. Unidad de análisis:** Toda paciente mujer con cáncer de mama en estadio temprano que cumpla los criterios de inclusión y que fue sometida a RIO o RE adyuvante en una clínica privada oncológica sede del estudio.
- C. Marco muestral:** Todas las pacientes mujeres con cáncer de mama temprano que recibieron RIO o RE convencional adyuvante a la cirugía de conservación durante los años 2016 a 2018 en una clínica privada oncológica, que cumplan con los criterios de inclusión.
- D. Tipo de muestreo:** Muestreo no probabilístico por conveniencia del marco muestral porque buscaremos pacientes que cumplan con las mismas características clínicas y anatomopatológicas que recibieron RIO o RE adyuvante, con el fin de obtener grupos comparables.
- E. Criterios de selección :**
 - Criterios de inclusión**
 - Pacientes con cáncer de mama temprano, que fueron sometidas a cirugía de conservación en Oncosalud durante los años 2016-2018.

- Pacientes con resultados de anatomía patológica, inmunohistoquímica (luminal A, luminal B, Her2+ y triples negativos).
- Pacientes que recibieron RIO con RE complementaria (TARGIT B) o BOOST y RE complementaria adyuvante a la cirugía de conservación, con datos de control de enfermedad.

Criterio de exclusión

- Pacientes con cáncer de mama que solo recibieron RIO (TARGIT A) como tratamiento de irradiación parcial.
- Pacientes con segundo primario de cáncer de mama.
- Pacientes con cáncer de mama de histología distinta a carcinoma infiltrante (neuroendocrino, sarcoma, linfoma, otros).

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa	categorías o variables	Tipo de variable	Escala de medición	Fuentes de información
Variables independientes						
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta un punto determinado del tiempo.	La edad al momento de la realización de la intervención RE o RIO .	Años	Numérica	Razón	Historia clínica informatizada

Lateralidad del cáncer de mama	Término colectivo para títulos pre-coordinados de órganos y neoplasias que localizan las neoplasias por órganos, como neoplasias cerebrales, duodenales, hepáticas, etc. (DeCS)	Lugar en el que se encuentra la neoplasia de mama en términos de derecha o izquierda.	-Lateralidad izquierda -Lateralidad derecha	Categoría	Nominal	Historia clínica informatizada
Grado histológico	El grado de un tumor designado por las características morfológicas; formación tubular, pleomorfismo nuclear y conteo mitótico calibrado, valorados de 1 (favorable) a 3 (no favorable) para cada característica. (16)	Total de puntaje obtenido; grado 1 (3-5 puntos), grado 2 (6-7 puntos), grado 3 (8-9 puntos) para un carcinoma ductal in situ.	-G1 (bajo grado nuclear) -G2 (intermedio grado nuclear) -G3 (alto grado nuclear)	Categoría	Nominal	Historia clínica informatizada
Tamaño del tumor	Dimensión del tumor que se mide en milímetros (mm), ayuda en la clasificación del TNM del cáncer de mama. (35).	Dimensión del tumor de mama en milímetros; T1 incluye tumores ≤ 20 mm, T2 > 20 mm y < 50 mm, T3 > 50 mm, T4 de	- T1 - T2 - T3 - T4 NUMERICA	Categoría	Nominal	Historia clínica informatizada

		cualquier tamaño con extensión directa al tórax y/o piel.				
Subtipo molecular de cáncer de mama	Perfil de la expresión génica que permite separar al cáncer de mama en cuatro subtipos moleculares. (17)	Inmunofenotipo de cáncer de mama determinado por inmunohistoquímica; que pueden ser luminal A, luminal B, HER2+ y triples negativos.	-Luminales (A,B) -No Luminales (HER2+, triple negativo)	Categoría	Nominal	Historia clínica informatizada
Tratamiento con RIO	Tratamiento de radiación dirigida directamente al tumor durante la cirugía. También se llama RIO (20)	RIO que fue usada en monodosis como tratamiento único (Targit A) o complementada con RE adyuvante.	- Targit B (boost adelantado)	Categoría	Nominal	Historia clínica informatizada
Dosis de RIO por área de lecho tumoral	Cantidad total de dosis de radiación que se administra a un paciente en un tiempo determinado (20)	Las dosis serán obtenidas de la historia clínica informatizada, todos recibieron dosis estándar de RIO (20 Gy en	-20Gy a superficie	Categoría	Nominal	Historia clínica informatizada

		superficie).				
Tiempo de tratamiento de RIO	Administración de una dosis única de radiación a la periferia del lecho tumoral en el marco de tiempo intraoperatorio inmediato (21).	Intervalo de tiempo en minutos de exposición a la radiación durante el acto quirúrgico.	Minutos	Numérica	Razón	Historia clínica informatizada
Tiempo de Radioterapia externa (RE)	Intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de la terapia (DeCS)	Intervalo de tiempo en el que las pacientes post operada recibe radiación como tratamiento adyuvante.	- 28 fracciones en 6 semanas - 25 fracciones en 5 semanas - 15 fracciones en 3 semanas	Numérica	Razón	Historia clínica informatizada
Dosis de radioterapia externa (RE)	Cantidad en unidades de radiación (DeCS)	La dosis equivalente de RE externa; 50 Gy en 25 fracciones más boost de 1250 en 5 o 1600 en 8, 40.05 Gy en 15 fracciones.	- Tratamiento fraccionado de 50 Gy - Tratamiento fraccionado de 40.05 Gy	Categorico	Nominal	Historia clínica informatizada
Variables dependientes						

Recurrencia local ipsilateral	Es la suma de la recaída local entendida como reaparición del cáncer de mama en el cuadrante en el que surgió el primario, más la aparición de nuevos tumores de mama que sean ipsilaterales más no necesariamente en el mismo cuadrante (36).	Aparición de recurrencia de cáncer en la mama ipsilateral que fue intervenida quirúrgicamente con RIO o con RE adyuvante a la cirugía.	- Sí - No	Categoríco	Nominal	Historia clínica informatizada
Control de recurrencia	Regreso de un signo, síntoma o enfermedad luego de una remisión. (DeCS)	Control de enfermedad en la paciente que fue sometida a cirugía conservadora con RIO y/o EBRT adyuvante en un tiempo determinado de meses, años.	-Libre de enfermedad -Recurrencia (especificar órgano)	Categoríco	Nominal	Historia clínica informatizada
Supervivencia global	Periodo a partir de la fecha de diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, en que los pacientes diagnosticados con la	Tiempo en meses que pacientes con cáncer de mama siguen viviendo.	-Mediana del número de meses de supervivencia global.	Numérica continua	Razón	Historia clínica informatizada

	enfermedad todavía están vivos (20).					
Supervivencia libre de enfermedad	La duración de tiempo que sobrevive el paciente sin signos o síntomas de cáncer después que termina el tratamiento primario (20).	Tiempo en meses que pacientes con cáncer de mama siguen viviendo sin signos ni síntomas de enfermedad después haber recibido el tratamiento.	-Mediana del número de meses de supervivencia libre de enfermedad	Numérica continua	Razón	Historia clínica informatizada
Toxicidad	Es la presencia de cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un tratamiento o procedimiento médico que puede o no considerarse relacionado con el tratamiento o procedimiento médico.	Dentro de los efectos adversos de la radioterapia es la dermatitis, toxicidad cardíaca y también la cosmesis subjetiva.	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguno - Radiodermatitis - Toxicidad cardíaca 	Categorica	Nominal	Historia clínica informatizada

RECOLECCIÓN DE DATOS E INSTRUMENTO:

Las pacientes que ingresan a nuestro estudio serán aquellas que tengan cáncer de mama en estadio temprano que fueron sometidas a cirugía de conservación y se atendieron entre los años 2016-2018, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión y que cuenten con una historia clínica informatizada. Los datos obtenidos serán de características generales edad, fecha de diagnóstico del cáncer y lateralidad; anatomía patológica, invasión, grado histológico, bordes quirúrgicos y tamaño del tumor; inmunohistoquímica, marcador de proliferación celular-KI67; inmunofenotipo; datos de la RIO así como de la RE, dosis, tiempo de tratamiento y tipo.

ASPECTOS ÉTICOS:

El proyecto sera sometido al comité de etica institucional del centro de investigación de Oncosalud, asi como por el comité de etica de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

No se usará consentimiento informado porque no estaremos en contacto con las pacientes. Todos los procedimientos del presente estudio tratan de preservar la integridad y los derechos fundamentales de las pacientes sujetas a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos tras la difusión y publicación de resultados.

PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

El paquete estadístico que se empleará será STATA versión 14.0 (Stata Corp, College Station, USA), y se considerará un $p < 0.05$ como significativo. Se realizará un análisis comparativo de la RIO como BOOST frente a la RE con BOOST de incidencia en la recurrencia local ipsilateral (36), toxicidad y supervivencia en pacientes con cáncer de mama temprano que fueron sometidas a cirugía de conservación durante los años 2016-2018. Cabe resaltar que la incidencia estudiada es sobre la recurrencia de la enfermedad, no sobre la incidencia del cáncer de mama. Se realizará un análisis univariado para las características generales de la población estudiada, así también un análisis bivariado para las variables dependientes; recurrencia local ipsilateral, toxicidad y sobrevida con las variables independientes. La diferencia entre estos grupos será analizada con el modelo multivariado de regresión proporcional tipo Cox, para obtener el Hazard Ratio de ambos grupos a comparar. El análisis de supervivencia se calculará mediante el método Kaplan-Meier, y la diferencia obtenida será sometida a prueba log rank. Las técnicas inferenciales aplicadas solo tendrán intención analítica.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590.
2. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2018 statistics. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. Ministerio de Salud. Documento técnico: Plan nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú 2017-2021. RM 442-2017/MINSA. [Internet]. [citado 2020 Jun 11]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>
4. Ministerio de Salud. *Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015*. [Internet]. [citado 2020 Jun 19]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf
5. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). *Cancer Today*. [Internet]. [citado 2020 Jul 4]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
6. Piñeros M, Ramos W, Antoni S, Abriata G, Medina LE, Miranda JJ, et al. Series Cancer in Peru 1 Cancer patterns , trends , and transitions in Peru : a regional perspective. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(10):e573–86. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30377-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30377-7)

7. Durand Carrión D. Población afiliada a algún seguro de salud. 1st ed. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2018.
8. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Impulsando el Plan Esperanza. 2010. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3721.pdf>
9. Hayes D.F., & Lippman M.E. (2018). Breast cancer. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e.* McGraw-Hill. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192015612>
10. De Vita, Hellman, Rosenberg`s. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Cancer of the breast chapter 79.10th Ed. 2015.
11. Peña Y, Maikel G, González M, Ávila D, Licet C, Velázquez U, et al. Factores de riesgo para padecer cáncer de mama en la población femenina Risk Factors for Breast Cancer in the Female Population. 2017;283–9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v7n4/rf08407.pdf>
12. Lundgren C, Bendahl PO, Borg Å, Ehinger A, Hegardt C, Larsson C, et al. Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: a contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;178(2):459–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05378-7>

13. Jiitariu A-A, Cîmpean AM, Ribatti D, Raica M. Triple negative breast cancer: the kiss of death THE EMERGING CONCEPT OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER. 2017;8(28):46652–62. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
14. Kumar, Abbas, Aster. Robbins Patología Humana. 9th Ed. Aparato genital femenino y mama. Pág 708. 2012.
15. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th Ed. McGraw-Hill. Breast Cancer. 2018.
16. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast. Fort Washington, PA: NCCN; 2020.
17. Commi J, Edi E. Incorporating Biology Into Breast Cancer Staging : American and Beyond. 2020
18. Management C, He L, Lv Y, Song Y, Zhang B. The prognosis comparison of different molecular subtypes of breast tumors after radiotherapy and the intrinsic reasons for their distinct radiosensitivity. 2019.
19. Fernández-carrión MJ, Pinar-sede B. Revista de Senología y Patología Mamaria Radioterapia intraoperatoria de la mama con Intrabeam ® : experiencia inicial en nuestro centro. 2016;29(4).
20. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. 2020 [cited 15 June 2020]. Available from:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/radioterapia-intraoperatoria>

21. Harris EER, Small W. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Front Oncol.* 2017;7(DEC):1–8.
22. Sperk E, Astor D, Keller A, Welzel G, Gerhardt A, Tuschy B, et al. A cohort analysis to identify eligible patients for intraoperative radiotherapy (IORT) of early breast cancer. *Radiat Oncol.* 2014;9(1).
23. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer:5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603–13.
24. Limón E, Ca D, Ja T. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama . Análisis por factores pronóstico , clínicos y patológicos *Breast Cancer Survival : Clinical and Pathological Prognostic Factors Analysis.* 2016;84(8):498–506.
25. American Cancer Society [Internet]. *Survival rates for breast cancer.* [cited 01 July 2020]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>
26. Cancer Research UK [Internet]. *Breast cancer survival statistics.* [cited 01 July 2020]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast->

[cancer/survival?_ga=2.114308615.1012556297.1593586142-572052734.1593586142](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70497-2)

27. 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* [Internet]. 2013;14(13):1269–77. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70497-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70497-2)
28. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Massarut S, Wenz F, Murphy O, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(5):1335–8.
29. Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85(3):271–80.
30. Robles J, Sarria G. Radioterapia intraoperatoria en cirugía de conservación de mama post-neoadyuvancia con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo y HER2. *Carcinos*. 2017;(2):44-50.
31. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Saunders C, et al. An international randomised controlled trial to compare TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT) with conventional postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial). *Health Technol Assess* 2016;20(73)

32. Soto Álvarez J. Estudios observacionales para evaluar la efectividad clínica de los medicamentos. Uso de listas-guía para su diseño, análisis e interpretación. *Atención Primaria*. 2005;35(3):156–62.
33. Hato N, Matsumoto S, Kisaki H, Takahashi H, Wakisaka H, Honda N, et al. Efficacy of Early Treatment of Bell’s Palsy With Oral Acyclovir and Prednisolone. *Otol Neurotol*. 2003;24(6):948–51.
34. Sabin CA, Phillips AN. Treatment comparisons in HIV infection: The benefits and limitations of observational cohort studies. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(4):371–5.
35. American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Internet]. *Cáncer de mama: Estadios*. [cited 01 July 2020] Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estadios>
36. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015;51(4):451–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.013>

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA.

Presupuesto de gastos totales				
Descripción	Cantidad	Tiempo	Precio unidad	Precio total
Personal para vaciado de base de datos	1	2 meses	S/0	S/0
Internet	1	6 meses	S/ 30	S/ 180.0
Impresión	100	6 meses	S/20	S/120.0
TOTAL				S/300.0

Las fuentes de financiamiento serán propias.

Cronograma

	2021						
Actividad	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Aprobación del proyecto por departamento de Radioterapia	X	X					
Implementación del estudio			X				
Recojo de información de las historias clínicas informatizadas			X	X			
Ingreso a la base de datos			X	X	X		
Control de calidad de los datos					X		
Análisis de datos						X	
Reporte y publicación							X

ANEXOS:

Ficha de recolección de datos :

HC : _____

Codigo : _____ Edad : _____

Fecha de ingreso a la institución : _____

Fecha de diagnóstico : _____

Lateralidad : Derecha Izquierda

Vivo : SI NO Fecha de Fallecimiento : _____

Datos Patologicos :

Diagnóstico Patologico : _____

Estado Ganglionar : _____

Grado Histologico : _____ Grado Nuclear : _____

Inmunohistoquimica :

Luminal A Luminal B Her2 Triple Negativo Ki67 _____%

Tamaño tumoral : _____ cm.

T_ N_ M_ Estadio Clínico : _____

Tratamiento :

Fecha de Cirugía : _____

RIO : SI NO Dosis : _____ Profundidad : _____

Fecha de Inicio de RE : _____ Fecha de Fin de RE : _____

Dosis : _____ N ° de fracciones : _____

Boost : SI NO Dosis : _____ N° de fracciones : _____

Control de tratamiento :

Recurrencia : SI NO Local Sistemica : _____(especificar organo).

Fecha de recurrencia : _____ Fecha de ultimo control : _____

Toxicidad :

Toxicidad Cardiaca : SI NO

Toxicidad dermica : SI NO