



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**“EXPERIENCIA CON BRAQUITERAPIA ELECTRÓNICA
SUPERFICIAL PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE
PIEL EN PACIENTES TRATADOS EN EL SERVICIO DE
RADIOTERAPIA EN EL INSTITUTO DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS DESDE EL AÑO 2015 AL 2018”**

"EXPERIENCE WITH ELECTRONIC BRACHYTHERAPY FOR
THE SKIN CANCER TREATMENT ON PATIENTS TREATED
IN THE RADIATION THERAPY DEPARTMENT AT
INSTITUTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS FROM 2015
TO 2018"

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

AUTOR

JULIA SANDRA VELASQUEZ RUBIO

ASESOR

ALBERTO LACHOS DÁVILA

CO- ASESOR

JUAN MANUEL TREJO MENA

LIMA – PERÚ

2021

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	6
III. Materiales y Métodos	7
IV. Referencias Bibliográficas	10
V. Presupuesto y Cronograma	11
Anexos	

RESUMEN

Considerando que el cáncer de piel tanto melanoma (MSC) como no melanoma (NMSC), cuenta con una incidencia en aumento, y que el tratamiento que deben recibir estos pacientes, generalmente es tratamiento quirúrgico mediante la resección local siendo el primero en recomendarse, sin embargo existen múltiples modalidades alternativas, tales como la crioterapia, la inmunoterapia tópica, y la radioterapia. La radioterapia ha sido utilizada para tratar el cáncer de piel no melanoma desde hace más de 40 años y comprende una amplia gama de técnicas diversas que incluyen la braquiterapia superficial electrónica, la cual posee una mejor cobertura que la radioterapia externa y una menor tasa de complicaciones. Actualmente existen disponibles seis equipos este fin siendo uno de ellos Zeiss® INTRABEAM®.

La importancia de este trabajo radica en que se propone un tratamiento alternativo entre otras opciones con braquiterapia electrónica superficial mediante el equipo INTRABEAM, que se dispone en la institución, y que es una medida muy importante para poder dar un tratamiento adecuado, no requiriendo prolongadas estancias en máquina de tratamiento como aceleradores lineales, y mediante la realización de hipofraccionamiento en dosis única, como se pueden obtener resultados de calidad. Es por todo esto que se presenta esta experiencia institucional para así conocer el resultado en control local de los pacientes con diagnóstico de cáncer de piel tratados en el departamento de radioterapia del instituto de enfermedades neoplásicas tratados con braquiterapia electrónica superficial durante el periodo de Enero del 2015 a Diciembre del 2018, realizando así un estudio observacional de tipo retrospectivo, descriptivo y longitudinal, utilizando una hoja de recolección de datos para la revisión de historias clínicas por lo que para el análisis de resultados se utilizará el paquete estadístico STATA versión 11.

Palabras claves: Cáncer de piel/radioterapia/Braquiterapia/eventos adversos [Mesh]

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel tanto melanoma (MSC) como no melanoma (NMSC), que son sus dos grandes subdivisiones, son el grupo de neoplasias malignas más frecuentes en la población caucásica, actualmente su incidencia está en aumento, incluso se considera, que la incidencia puede estar aún subestimada en los diferentes registros nacionales e internacionales (1).

Dentro de los cáncer de piel tipo melanoma (MSC), su incidencia se ha incrementado bastante, probablemente por el aumento en el diagnóstico intenso y screening en las poblaciones, aunque no sus tasas de mortalidad. En cuanto al cáncer de piel de tipo no melanoma (NMSC), en el que se incluyen tipos histológicos tales como el carcinoma de células basales, carcinoma escamoso, la enfermedad de Bowen entre otros, la incidencia de estos se ha incrementado en 18 a 29 veces más que incluso la de melanoma, aunque hay que tener en cuenta que pueden haber problemas y limitaciones en su epidemiología, pues varía en los diferentes tipos de registros y también muchas veces es subregistrado. Todo este aumento en la incidencia de estos tipos de neoplasias se ha dado básicamente a poblaciones cada vez más mayores, el incremento a la exposición ocupacional y de tipo recreacional a los rayos ultravioleta (1).

En cuanto a los factores de riesgo involucrados en esta enfermedad tenemos que uno de los principales es la exposición a la luz ultravioleta en particular por el tipo de radiación que presenta, la radiación UVB debido a que esta es absorbida por el ADN de la célula produciéndose daño a este nivel que de manera acumulada también ejercerá daño a nivel de la vía de los genes p53 convirtiéndose en enfermedad neoplásica. La radiación UVA también ha sido relacionada a esto aunque con menor fuerza de asociación.

Tenemos otros factores tales como el antecedente de radiaciones ionizantes, el estado de inmunosupresión como en los receptores de trasplantes de órgano sólido o paciente con inmunodeficiencia adquirida, estados inflamatorios crónicos de la piel, la exposición a arsénico y algunos tipos particulares de alteraciones genéticas así como la historia familiar y algunos tipos de desórdenes genéticos hereditarios (2). En cuanto al diagnóstico se debe tener mucho cuidado de poderlo diferenciar clínicamente de las lesiones benignas como las queratosis seborreicas, queratosis actínicas, liquen plano, lentigos, psoriasis entre otras. Se debe realizar un examen de toda la piel de manera muy cuidadosa, pues el examen clínico es muchas veces suficiente, aunque se puede valer de otras herramientas muy útiles tales como la dermatoscopia o la visualización fotodinámica. Existe un fenómeno en los cáncer de piel de tipo no melanoma llamado fenómeno de cancerización de campo, en el que, grandes áreas de piel son alteradas por mutaciones carcinogénicas, y puede ser muy problemática, pues hace complicado poder saber por ejemplo, que lesiones queratósicas actínicas podrían progresar a carcinoma de células escamosas.

En cuanto al tratamiento que deben recibir estos pacientes, generalmente el tratamiento quirúrgico mediante la resección local suele ser el primero en recomendarse, aunque existen múltiples modalidades alternativas, tales como la crioterapia, la inmunoterapia tópica, y la radioterapia. Sin embargo hay muchas zonas frecuentemente afectadas por estas patologías, como zonas de la cara, en la que realizar cirugías podría tener un impacto cosmético negativo muy importante, sobre todo en áreas tales como orejas, labios o párpados, ya que cirugías plásticas muy complejas se requerirían para su reconstrucción, por lo tanto modalidades conservadoras como la radioterapia son muy importantes a considerar, teniendo en cuenta que sobre todo en el caso de las neoplasias de piel no melanoma el pronóstico y control local son muy favorables por lo que la parte estética cobra mucha importancia (3).

La radioterapia ha sido utilizada para tratar el cáncer de piel no melanoma desde hace más de 40 años y comprende una amplia gama de técnicas diversas que incluyen rayos X superficiales, rayos X de ortovoltaje, fotones de megavoltaje, irradiación con haces de electrones y braquiterapia HDR, siendo en especial la braquiterapia, el tratamiento de elección en pacientes no quirúrgicos (4).

La terapia de rayos X desde su descubrimiento en 1895, que consistían en el uso de tubos al vacío para producirlos, fueron utilizados para tratar muchas enfermedades de la piel desde un inicio, incluyendo malignidades. Los dispositivos de rayos Grenz o conocidos también como radiación ultra suave (ultrasoft) emergieron a finales de 1920; estos iban en un rango de 10 a 30 Kv; posteriormente se desarrollan equipos con energías que iban desde 30 a 125 Kv y los dispositivos de ortovoltaje o rayos X profundos, que iban desde los 125 a 500 Kv (4). Entre 1950 y 1960 con el desarrollo de los aceleradores lineales surgen los electrones y con ellos la terapia por electrones, sin embargo realizar ésta presenta múltiples desafíos pues los electrones de baja energía poseen una significativa región de “build up” resultando en un subtratamiento a la piel irradiada o “skin sparing” por lo que requiere un material de bolus para poder llegar a la piel de manera adecuada. Además los electrones presentan un estrechamiento del haz en la superficie y a profundidad lo que genera incertidumbre en la dosis, particularmente en campos pequeños, que suelen ser usados para tratar lesiones de NMSC; tratar estos, a menudo requiere tratar mayor cantidad de tejido normal alrededor. Por ejemplo, en un campo de 3cm el área de 95% de isodosis es 32% más ancha con ortovoltaje de 250 Kv que con electrones de 6 MeV, necesitando ampliar el área en 1 a 1.5cm en todas las direcciones del campo de electrones para lograr una cobertura semejante (4).

La braquiterapia posee una mejor cobertura que la radioterapia externa y una menor tasa de complicaciones. Se recomienda sobre todo cuando la lesión se encuentra localizada sobre superficies curvas o sobre estructuras críticas (puente nasal, región periorbitaria o piel de la pared anterior del tórax), aunque también se puede utilizar para tumores extensos, sin provocar complicaciones adversas locales. Las indicaciones básicas para braquiterapia son: tratamiento radical de tumores T1 y T2N0 ya sea en contexto primario o recurrencias, como terapia adyuvante luego de cirugía no radical y como boost en tumores grandes T2 o T3 o en TxN1 luego de la radioterapia externa al primario y linfonodos, y finalmente como tratamiento paliativo. Algunas contraindicaciones relativas para realizarla son que sea de estirpe melanoma maligno por su alta radioresistencia, cuando el cáncer invade estructuras óseas, de localización en párpado superior o cualquier lugar donde sus características anatómicas impidan un adecuado posicionamiento de la fuente.

La braquiterapia puede ser aplicada con fuentes de isótopos radioactivos (radionúclidos) y mediante aplicadores de superficie tales como Freiburg, Leipzig o Valencia (en braquiterapia HDR con fuentes de Ir 192). Aunque actualmente existen nuevos desarrollos en el campo de la braquiterapia como la braquiterapia electrónica. Estos dispositivos braquiterapia electrónica actualmente disponibles son Xofig® Axxent®, Zeiss® INTRABEAM®, Elekta® Esteya®, Papillon (Ariane), Photoelectric Therapy (Xstrahl), y SRT 100 (Sensus Healthcare). La braquiterapia electrónica se ha ido sedimentando poco a poco como una técnica factible para el tratamiento de estas lesiones. Una de las primeras publicaciones fue realizada por la universidad de Pittsburgh (5) donde se analizan un grupo de 122 pacientes con 171 lesiones tratadas con braquiterapia electrónica, la dosis prescrita fue de 40 Gy en 8 sesiones bisemanales, no hubo recurrencias en el seguimiento a 10 meses (desde 1 a 28 meses). No hubo efectos adversos grado 3 o mayores. El sistema usado (Axxent eBx; Xofig-a subsidiary of iCAD, Inc., Sunnyvale, CA, USA) usó una fuente de rayos X miniatura sin isótopos radioactivos.

El estudio español de García – Martínez et al. (6) presentó un nuevo equipo de braquiterapia electrónica Esteya (Esteya EBS, Elekta ABNucletron, Stockholm, Sweden) que presentó una mejora del PDD (percentage depth dose) así como una penumbra semejante a los aplicadores Valencia, que permite tratar lesiones de hasta 5mm de profundidad con un menor tiempo de duración de tratamiento.

El Greater Poland Cancer Center (GCC) realizó una experiencia institucional (7) de 497 pacientes de NMSC con un rango promedio de 72 años de edad con dosis de 50 a 60 Gy en 10 sesiones en 430 pacientes y de 30 a 40 Gy en 6 a 8 sesiones en los 67 restantes, presentando una remisión completa en el 72% al año y progresión en 4% de la muestra evaluada. La toxicidad aguda G3 fue de 8.9% y la tardía G3 de 4.9%. En cuanto a cosmesis buena o muy buena el rango fue de 78 a 92%. Las complicaciones fueron de mayor riesgo cuando el tumor estuvo localizado en los párpados (cataratas, inflamación crónica de las membranas mucosas, estenosis del ducto lacrimal). Se debe tener en cuenta que para tumores T1 o T2 pequeños no debe excederse de una dosis de 60 Gy para evitar aumentar las complicaciones.

El estudio español del Hospital Universitario 12 de Octubre (8) evaluó 47 pacientes con 50 lesiones de NMSC que fueron tratados con braquiterapia HDR siendo el 80% tratadas mediante técnica intersticial y el 20% mediante plesioterapia con una dosis media de 40.5 Gy en 9 sesiones bisemanales y observándose una toxicidad grado 3 del 6% siendo todos ellos resueltos entre el primer y segundo mes de terminado el tratamiento. Los resultados cosméticos catalogados como excelentes y buenos fueron en un 88% sin encontrarse defectos cosméticos inferiores a buenos y un control local de 92%.

Experiencias con braquiterapia HDR para lesiones de piel en cabeza y cuello tenemos la experiencia prospectiva de Kalaghchi (9) que evaluó como tratamiento definitivo o adyuvante y reclutó a 60 pacientes de los cuales 70% fueron como tratamiento definitivo, la dosis fue de 30 a 52 Gy en 10 a 13 sesiones. 95.2% logró respuesta completa a los 3 meses y la recurrencia fue de 11.11%. Los resultados de cosmesis buena y excelente fueron de un 96.2% a los 2 años.

Bodner (10) realiza un estudio prospectivo en cuanto al uso de rayos X de baja energía superficiales para el tratamiento de NMSC, incluyendo los cáncer de piel de tipo histológico basocelular, espinocelular y sarcomas de Kaposi, dando dosis de 30 Gy en 3 sesiones semanales para los tipo escamoso y basocelular, y de 10 Gy en una sola sesión para los sarcomas de Kaposi, reclutando un total de 18 pacientes, ninguno tuvo toxicidad G2 o mayor tanto aguda como tardía, mientras que la tasa de respuesta completa global a los 12 meses fue de 83.3%.

El estudio de Cognetta (11) quien realizó un análisis retrospectivo en 1715 tumores de tipo basocelular y escamosos, que fueron tratados con rayos X superficiales de 80 Kv, la dosis prescrita fue de 35 Gy en 5 sesiones y de 35 Gy en 7 sesiones en lesiones de labio, tres veces por semana, por el riesgo de mayor probabilidad de mucositis, y un margen de 5 a 10 mm hacia el tejido normal teniendo en cuenta la umbra del equipo, la tasa acumulativa de recurrencia a 2 y 5 años fue de 1.9% y de 5% respectivamente, los tumores en hombres y los mayores de 2cm se asociaron estadísticamente con mayor probabilidad de recurrencia.

Generalmente la terapia superficial de malignidades de la piel se suele aplicar en esquemas hipofraccionados en los diversos estudios, pero suele ser repartido en 5 a 10 fracciones dependiendo del esquema. Sin embargo existen estudios como la experiencia del Christie Hospital del Reino Unido realizada por Chan (12) en el que se analizó la dosis óptima y el máximo tamaño tumoral que puede ser tratado en una sola sesión, usando energía de rayos X de 45 o 100 kV a una distancia de piel de 10cm. Tres esquemas fueron usados: 22.5, 20 y 18 Gy, se estimó la tasa de recurrencia y la radionecrosis como efecto tardío en un periodo de 10 años de seguimiento,

obteniendo una muestra de 1005 lesiones tumorales en 806 pacientes con una edad promedio de 68 años. La recurrencia local a 10 años fue de 4.4% mientras que la de necrosis tardía de piel fue de 6% siendo que la mayoría de estos efectos fueron resueltos espontáneamente con sólo 16.7% requiriendo una resección quirúrgica. La tasa estimada mediante el método de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de necrosis fue de 90 y 84% a 5 años, respectivamente. Hubo una mayor tasa de necrosis tardía con un riesgo tres veces mayor en el grupo que recibió 22.5Gy de dosis única, sin un beneficio adicional en la tasa de recurrencia tumoral. Sin embargo para las lesiones de canto interno la dosis de 20 Gy se asoció a un mayor grado de recurrencia por lo que se sugirió que para lesiones en esta localización se utilicen dosis de 22.5 Gy ya que requiere una mayor dosis por la concavidad del área. La mayoría de tumores analizados fueron de la región de cabeza y cuello (97.4%) siendo que los que tenían una mayor tasa de recurrencia eran los localizados en el canto interno. No hubo datos sobre cosmesis.

En una encuesta realizada a 58 oncólogos de diferentes ciudades del Reino Unido sobre los tratamientos de NMSC (13) se encontró que los fraccionamientos más comúnmente usados fueron de: 18–20 Gy/1#, 35 Gy/5#, 45 Gy/10# y 55 Gy/20# siendo los tratamientos más acortados generalmente reservados para los ancianos o con comorbilidades significativas. Se evidencio que, las dosis de fracción única correlacionadas a mejores resultados de cosmesis eran las de 18 o 20 Gy en relación a las de 22 Gy que se asociaron a mayor tasa de necrosis de piel.

Históricamente ha habido preocupación sobre el uso de radioterapia de kilo voltaje en lesiones de piel que se encuentran sobre cartílago debido al riesgo percibido de “build up” en cartílago y hueso debido al efecto fotoeléctrico. Debido a esto se realizó una revisión retrospectiva en un hospital italiano por Caccialanza (14), para evaluar esta preocupación teórica en cuanto a tumores en ala nasal, que representan el 25% de lesiones de piel en cabeza y cuello, y en 671 lesiones evaluadas, se presentó un buen o aceptable grado de cosmesis (solo leve atrofia de piel o discromía) en 96.8% de los casos.

Fraccionamientos más prolongados de alrededor de dos semanas suelen ser empleados para lesiones en la oreja debido a preocupaciones de seguridad sobre tolerancia o de áreas más amplias por realizar campos con electrones. Dosis por fracción de 4 a 6 Gy están asociados a una reducción significativa de necrosis sobre el pabellón auricular.

El metanálisis de Nicholas Zaorsky (15) en el que se compara los resultados de cosmesis post tratamiento y recurrencia local de la radioterapia externa versus la braquiterapia para cáncer de piel T1-2 N0, incluyendo 10518 pacientes de 24 estudios, de los cuales 9965 fueron tratados con radioterapia externa y 553 con braquiterapia, con una edad media de 73 años. La dosis media fue de 45 Gy en 10 sesiones para radioterapia externa y de 41 Gy en 9 sesiones para braquiterapia, se obtuvieron como resultados que a un BED 3 de 100 Gy una buena cosmesis era más frecuentemente observada en el grupo de braquiterapia , 95% (95% CI: 88–100%) vs 79% (95% CI: 60–82%), $p < 0.05$. Resultados similares fueron encontrados a BED 3 > 100 Gy. No hubo diferencias en pobre cosmesis a ningún BED, la recurrencia local fue <7% al año, por lo que se concluyó que la braquiterapia tiene un resultado favorable por sobre la radioterapia externa en cuanto a cosmesis.

En cuanto a las recomendaciones de GEC ESTRO ACROP (16) estas recomiendan que sobre todo las modalidades de braquiterapia electrónica deben ser usadas para tumores pequeños, y que existen una variedad de fraccionamientos de los cuales no hay uno estándar actualmente. Recomendaciones de guías de consenso de radioterapia superficial para el tratamiento de NMSC (17) nos dicen por ejemplo, que esta modalidad de tratamiento debe ser considerada la primera opción en pacientes apropiados, siendo que, la terapia de superficie es superior a la radioterapia

externa. Así también que no solo el cáncer basocelular o escamosos pueden ser tratados mediante esta modalidad, sino que también se pueden incluir linfomas de piel y sarcomas de Kaposi que cumplan con ciertas características. Señala también, que hay ciertas áreas que son más adecuadas para usar la plesioterapia, tales como las extremidades inferiores debajo del tobillo, el ala nasal, oído, a nivel peri oral y peri orbitaria.

Existen múltiples esquemas de fraccionamiento como los que se pueden evidenciar en los diferentes estudios presentados, generalmente los pacientes más jóvenes (<50 a 70 años de edad) reciben radioterapia con fraccionamientos de dosis por fracción de 2 a 2.5Gy en 4 a 5 semanas, siendo los que según la literatura alcanzan los mejores resultados a largo plazo (cura y cosmesis). En pacientes de 70 a 80 años de edad los efectos tardíos suelen considerarse de menor importancia por lo que se suelen dar tratamiento más hipofraccionados de 3 a 4 Gy por sesión, así disminuyendo el tiempo total de tratamiento a 2 a 3 semanas, mientras que en los más ancianos (>80 años) fraccionamientos de dosis mayores por sesión suelen ser dadas, tales como 5 a 7 Gy en 5 a 6 sesiones (18).

Actualmente pues la braquiterapia electrónica esta ganado mucho terreno en el manejo de neoplasias de piel, y así también en otras localizaciones tales como cérvix, mama, sarcomas, tumores gastrointestinales entre otros, incluso en la actualidad el sistema Soft ha realizado aplicados de tándem y anillos para aplicaciones ginecológicas basados en este tipo de radiación con fuentes miniatura(19). La serie más grande hasta la fecha es un análisis en pool de datos de aproximadamente 1259 pacientes con 1822 de seis publicaciones, que fueron tratados entre 2009 y 2014; recibieron dosis de 40 a 45 Gy en 3 a 8 fracciones, 95% de las lesiones fueron BCC / SCC. La mayoría de los pacientes tuvieron un seguimiento menor a 1 año con solo 47 pacientes más allá de 3 años; la tasa de recurrencia fue del 0,97% (20).

Cabe señalar que aunque estos datos son importantes, existen datos limitados que comparan la braquiterapia electrónica con otras técnicas de radioterapia o quirúrgicas; Patel y col (21). Evaluaron 369 pacientes (188 recibieron braquiterapia electrónica, 181 cirugía de Mohs) en un estudio de cohorte apareados. La mediana de edad fue de 81 años para la braquiterapia electrónica y de 77 años para la cohorte de cirugía de Mohs; con 3,4 años de media de seguimiento, no se observaron diferencias en las tasas de recurrencia con resultados estéticos similares.

Como podemos observar en la literatura presentada la evidencia para realizar estos tipos de tratamiento de braquiterapia superficial están basadas principalmente en experiencias retrospectivas o de estudios no randomizados por lo que, actualmente la Sociedad de Braquiterapia Americana(22) recomienda realizar estos tratamientos dentro de ensayos prospectivos y no como práctica diaria regular. Es por todo esto que se presenta esta experiencia institucional.

Debido a lo antes mencionado se desea conocer los resultados del tratamiento con INTRABEAM en los pacientes con cáncer de piel atendidos en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el departamento de radioterapia, ya que como investigador tengo la necesidad de conocer :

¿Cuáles son los resultados del tratamiento con braquiterapia electrónica superficial con el uso de INTRABEAM en los pacientes de cáncer de piel tratados en el departamento de radioterapia del Instituto de enfermedades Neoplásicas durante el periodo del año de Enero del 2015 a Diciembre del 2018? .

Se justifica el presente trabajo pues es importante saber cuáles son los resultados del tratamiento con INTRABEAM en el manejo de patología de cáncer de piel pues generaría un impacto importante en el costo beneficio en relación a tratar de manera convencional un paciente en múltiples sesiones a lo largo de un mes a un mes y medio de terapia convencional a tratarlo en una sola sesión de braquiterapia electrónica, teniendo en cuenta que los resultados oncológicos son

equivalentes, y de ahí radica su relevancia. Pero se debe tomar en cuenta que el presente estudio es viable aunque su limitación radica en su naturaleza retrospectiva de la recolección de los datos.

II. OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL:**
Evaluar los resultados obtenidos de los pacientes con diagnóstico de cáncer de piel tratados con braquiterapia electrónica superficial en el departamento de radioterapia del instituto de enfermedades neoplásicas durante el periodo de Enero del 2015 a Diciembre del 2018.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**
 1. Determinar control local de los pacientes con diagnóstico de cáncer de piel tratados con braquiterapia electrónica superficial en el departamento de radioterapia del instituto de enfermedades neoplásicas durante el periodo de Enero del 2015 a Diciembre del 2018.
 2. Determinar el grado de cosmesis obtenido de los pacientes con diagnóstico de cáncer de piel tratados con braquiterapia electrónica superficial en el departamento de radioterapia del instituto de enfermedades neoplásicas durante el periodo de Enero del 2015 a Diciembre del 2018.
 3. Determinar la sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de cáncer de piel tratados con braquiterapia electrónica superficial en el departamento de radioterapia del instituto de enfermedades neoplásicas durante el periodo de Enero del 2015 a Diciembre del 2018.
 4. Determinar los patrones de recurrencia de enfermedad a nivel local de los pacientes con diagnóstico de cáncer de piel tratados con braquiterapia electrónica superficial en el departamento de radioterapia del instituto de enfermedades neoplásicas durante el periodo de Enero del 2015 a Diciembre del 2018.
 5. Determinar la toxicidad asociada aguda al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de cáncer de piel tratados con braquiterapia electrónica superficial en el departamento de radioterapia del instituto de enfermedades neoplásicas durante el periodo de Enero del 2015 a Diciembre del 2018.
 6. Determinar la toxicidad asociada tardía al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de cáncer de piel tratados con braquiterapia electrónica superficial en el departamento de radioterapia del instituto de enfermedades neoplásicas durante el periodo de Enero del 2015 a Diciembre del 2018.

III. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

El presente estudio es de naturaleza retrospectiva y de tipo observacional, longitudinal y descriptivo.

b) Población:

Serán todos los pacientes con cáncer de piel tratados en el departamento de radioterapia del instituto de enfermedades neoplásicas recolectados desde Enero del 2015 a Diciembre del 2018.

Se tendrá como criterios de elegibilidad, los siguientes:

1. Criterios de inclusión:

- Estudio por biopsia o anatomopatología que confirma el diagnóstico de cáncer de piel no melanoma.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) < 3.
- Lesiones tumorales sin previo tratamiento.
- Pacientes operados ya sea por resección completa o no.

2. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de piel tipo melanoma.
- Pacientes que tengan otras neoplasias malignas.

c) Definición operacional de variables:

- VARIABLES

- Independiente:

- Edad.
- Sexo.
- Lugar de nacimiento.
- Lugar de procedencia.
- Escala de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
- Tamaño del tumor.
- Grado de resección tumoral.
- Tipo histológico.
- Técnica de tratamiento.

- Dependiente:

- Control local.
- Sobrevida global.
- Toxicidad aguda
- Toxicidad tardía.
- Tamaño de aplicador.

- Tipo de aplicador.
- Dosis de tratamiento.
- Número de fracciones de tratamiento.
- Profundidad de prescripción
- Tiempo de irradiación.
- Cosmesis

● OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable según su naturaleza	Tipo de variable según su relación	Indicador o definición operativa	Escala de medición	Categoría y valores
Supervivencia Global	Considerándose como el tiempo desde el inicio de la terapia hasta la muerte	Cualitativa	Dependiente	Tiempo desde el inicio de la terapia hasta la muerte	Nominal	Muerte: Si=1 No =0
Tratamiento	Tecnica de Radioterpia como primera línea de tratamiento	Categorica	Independiente	Tecnica utilizada INTRABEAM	Nominal	Si=1 No =0
Edad	Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Interviniente	Edad en años	Razón	18-60 Años
Sexo		Cualitativa	Interviniente	Masculino ó femenino	Nominal	Varón=1 Mujer=0
Fecha de diagnóstico inicial	Fecha de diagnóstico inicial por patología	Cuantitativa		Fecha de diagnóstico	Razón	DD/MM/AAAA
Confirmación Anatómo- Patológica	Realizaron biopsia con confirmación por anatomía patológica	Cualitativa		Biopsia con confirmación anatómo-patológica antes de inicio del tratamiento	Nominal	Si=1 No =0
Tamaño tumoral	Tamaño del tumor por anatomía patologica	Cuantitativa		Tamaño del tumor por anatomía patologica	Razón	Nº
Grado de resección tumoral	Grado de resección tumoral por anatomía patologica	Categorica		Grado de resección tumoral por anatomía patologica	Ordinal	1=1 2=2 3=3
Tipo histológico	Tipo histologico por patologia	Cualitativa		Tipo histologico por patologia	Nominal	Basocelular=1 Epidermoide=2 Otros=3
Lugar de Nacimiento	Lugar natural de origen	Cualitativa		Lugar natural de origen	Nominal	Lima=1 Cuzco=2 Arequipa=3 La Libertad=4 Otros=5

Lugar de Procedencia	Lugar donde reside	Cualitativa		Lugar donde reside	Nominal	Lima=1 Cuzco=2 Arequipa=3 La Libertad=4 Otros=5
ECOG	Escala de calidad de vida del Eastern Cooperative Oncology Group	Categorica		Escala de calidad de vida del Eastern Cooperative Oncology Group	Ordinal	0=0 1=1 2=2 3=3 4=4 5=5
Toxicidad Aguda	Efectos nocivos por el tratamiento de radioterapia.	Cuantitativa	Dependiente	Efectos nocivos por el tratamiento de radioterapia y hasta 90 días después de finalizada esta.	Nominal	G1=0 G2 = 1 G3 = 2 G4 = 3
Toxicidad Tardia	Efectos nocivos por el tratamiento de radioterapia.	Cuantitativa	Dependiente	Efectos nocivos por el tratamiento de radioterapia que se presentan luego de los 90 días después de finalizada esta.	Nominal	G1=0 G2 = 1 G3 = 2 G4 = 3
Dosis de tratamiento	Valor de la dosis de tratamiento	Cuantitativa		Valor de la dosis de tratamiento	Razon	N°
Numero de fracciones de tratamiento	En cuantas sesiones se da el tratamiento	Cuantitativa		En cuantas sesiones se da el tratamiento	Razón	N°
Tiempo de Irradiacion	En cuantos minutos duro el tratamiento	Cuantitativa		En cuantos minutos duro el tratamiento	Razón	N°
Profundidad de prescripcion	Profundidad a la que se aplica la dosis de tratamiento	Cuantitativa		Profundidad a la que se aplica la dosis de tratamiento	Nominal	1=1 2=2 3=3 4=4
Tamaño de aplicador	Tamaño del aplicador de tratamiento	Cuantitativa		Tamaño del aplicador de tratamiento	Razón	N°
Tipo de aplicador	Forma del aplicador de tratamiento	Cualitativa		Forma del aplicador de tratamiento	Nominal.	Plano=1 Conico=2 Otrps=3
Fecha de finalización de de tratamiento	Fecha en la cual se realizó la última aplicación de tratamiento	Cuantitativa		Fecha en la cual se realizó la última aplicación de tratamiento	Razón	N°
Evaluación de Respuesta de Fin de tratamiento	Respuesta obtenida en la evaluación de respuesta final de tratamiento	Cualitativa		Respuesta obtenida en la evaluación de respuesta final de tratamiento	Nominal	Respuesta Completa=1 Respuesta Completa No=2 Confirmada Respuesta Parcia=3 Enfermedad Estable=4 Falla de Tratamiento=5
Cosmesis		Cualitativa			Cualitativa	Excelente=1 Buena=2 Razonable=3 Mala=4

d) Procedimientos y técnicas:

Al ser un estudio retrospectivo se realizará una búsqueda de las historias clínicas de los pacientes que tuvieron un diagnóstico de cáncer de piel no melanoma durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero del 2015 a Diciembre del 2018 en el INEN por medio de la oficina de estadísticas del Instituto, posteriormente con la lista obtenida se procederá a recolectar la información de las historias clínicas, por lo cual se utilizará una ficha de recolección de datos (ver

anexos). Se elaborará una base de datos de acuerdo a la matriz de codificación de variables utilizando el programa de Microsoft Excel. La matriz mencionará la variable, el nivel de medición, las categorías y valores con sus códigos respectivos que serán numéricos.

Se realizará el control de calidad de elaboración de la base de datos, por medio de la revisión de una muestra de fichas de recolección corroborando un llenado de calidad.

e) Aspectos éticos del estudio:

Se tendrá un completo mantenimiento de la privacidad, confidencialidad y anonimato de las historias de los pacientes en estudio, enmascarando los datos personales (como nombre, apellidos, DNI, numero de historia clínica) y brindando les un código de identificación de sujeto.

Además para poder ejecutar el proyecto se llevará ante el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

f) Plan de análisis:

Los datos obtenidos durante la investigación, por medio de la revisión de historia clínica se ordenarán y procesarán en una computadora personal, valiéndonos del programa SPSS 19.0, se calcularán medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas. Frecuencias para variables categóricas, para la asociación entre las variables se utilizara el Chi cuadrado y test de Fisher. Además se utilizará el paquete estadístico STATA versión 11.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whiteman D, Green A, Olsen C. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(6):1161-1171.
2. Qureshi A, Wei-Passanese E, Li T, Han J. Host risk factors for the development of multiple non-melanoma skin cancers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;27(5):565-570.
3. Apalla Z, Nashan D, Weller R, Castellsagué X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatology and Therapy*. 2017;7(S1):5-19.
4. Kasper M, Chaudhary A. Novel treatment options for nonmelanoma skin cancer: focus on electronic brachytherapy. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2015;:493.
5. Bhatnagar A. Nonmelanoma skin cancer treated with electronic brachytherapy: Results at 1 year. *Brachytherapy*. 2013;12(2):134-140.
6. Garcia-Martinez T, Chan J, Perez-Calatayud J, Ballester F. Dosimetric characteristics of a new unit for electronic skin brachytherapy. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2014;1:45-53.
7. Skowronek J. Brachytherapy in the treatment of skin cancer: an overview. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2015;5:362-367.
8. Campos A, Pérez H, Lora D, Cabezas et al. A. Non-Melanoma Skin Cancer Treated with HDR-Brachytherapy: Acute Toxicity and Cosmesis Outcomes. *Brachytherapy*. 2016;15:S67.
9. Kalaghchi B, Esmati E, Ghalehtaki R, Gomar M. et al High-dose-rate brachytherapy in treatment of non-melanoma skin cancer of head and neck region: preliminary results of a

- prospective single institution study. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2018;10(2):115-122.
10. Bodner W, Hilaris B, Alagheband M, Safai B. et al Use of Low-Energy X-Rays in the Treatment of Superficial Non Melanomatous Skin Cancers. *Cancer Investigation*. 2003;21(3):355-362.
 11. Cognetta A, Howard B, Heaton H, Stoddard E. et al Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: A viable option in select patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(6):1235-1241.
 12. Chan S, Dhadda A, Swindell R. Single Fraction Radiotherapy for Small Superficial Carcinoma of the Skin. *Clinical Oncology*. 2007;19(4):256-259.
 13. McPartlin A, Slevin N, Sykes A, Rembielak A. Radiotherapy treatment of non-melanoma skin cancer: a survey of current UK practice and commentary. *The British Journal of Radiology*. 2014;87(1043):20140501.
 14. Caccialanza M, Piccinno R, Percivalle S, Rozza M. Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: our experience in 671 lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(9):1044-1049.
 15. Zaorsky N, Lee C, Zhang E, Galloway T. Skin Cancer Brachytherapy vs External beam radiation therapy (SCRiBE) meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;126(3):386-393.
 16. Guinot J, Rembielak A, Perez-Calatayud J, Rodríguez-Villalba S. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;126(3):377-385.
 17. Nestor MS, Berman B, Goldberg D, Cognetta AB, Gold M, Roth W et al. Consensus guidelines on the use of superficial radiation therapy for treating nonmelanoma skin cancers and keloids. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2019 Jan 1;12(2):12-18.
 18. Veness M, Delishaj D, Barnes E, Bezugly A, Rembielak A. Current Role of Radiotherapy in Non-melanoma Skin Cancer. *Clinical Oncology*. 2019;31(11):749-758.
 19. Ramachandran P. New era of electronic brachytherapy. *World Journal of Radiology*. 2017;9(4):148.
 20. Bhatnagar A, Patel R, Werschler WP, et al. High-dose rate electronic brachytherapy: A nonsurgical treatment alternative for nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016;9:16e22.
 21. Patel R, Strimling R, Doggett S, Willoughby M. Comparison of electronic brachytherapy and Mohs micrographic surgery for the treatment of early-stage non-melanoma skin cancer: a matched pair cohort study. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2017;4:338-344.
 22. Tom M, Hepel J, Patel R, Kamrava M. The American Brachytherapy Society consensus statement for electronic brachytherapy. *Brachytherapy*. 2019;18(3):292-298.

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

- a. Programación del Presupuesto (debe incluir materiales, insumos y servicios)

BIENES:	s/.
Papel y útiles de escritorio	1500.00

Materiales de impresión	200.00
Otros	100.00
SERVICIOS:	
Movilidad	250.00
Bonificaciones al personal:	1000.00
Otros:	150.00
TOTAL:	<u>3200.00</u>

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Recursos propios.

b. Cronograma.

Actividades	Meses (semanas)																											
	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio							
Recolección de Datos	█	█	█	█	█	█	█	█																				
Análisis e Interpretación									█	█	█	█																
Conclusión y Recomendaciones													█	█	█	█												
Elaboración del Informe																	█	█	█	█								
Presentación																					█	█	█	█				

ANEXOS

Ficha de recolección de datos:

EDAD		SEXO	M	F	
NACIMIENTO	LIMA	CUZCO	AREQUIPA	LA LIBERTAD	OTROS
PROCEDENCIA	LIMA	CUZCO	AREQUIPA	LA LIBERTAD	OTROS
ECOG	1	2	3	4	5
FECHA DE DIAGNÓSTICO INICIAL					
CONFIRMACIÓN POR PATOLOGÍA			SI	NO	
TAMAÑO TUMORAL					
GRADO DE RESECCIÓN TUMORAL			1	2	3
TIPO HISTOLÓGICO			BASOCELULAR	EPIDERMOIDE	OTROS
SUPERVIVENCIA GLOBAL	MUERTE	FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO			
	SI / NO	FECHA DE DECESO			
TÉCNICA DE TRATAMIENTO					
TOXICIDAD AGUDA		1	2	3	4
TOXICIDAD TARDÍA		1	2	3	4
DOSIS DE TRATAMIENTO					
NÚMERO DE FRACCIONES					
TIEMPO DE IRRADIACIÓN					
PROFUNDIDAD DE PRESCRIPCIÓN		1	2	3	4
TAMAÑO DEL APLICADOR					
TIPO DE APLICADOR			PLANO	CÓNICO	OTROS
FECHA DE FIN DE TRATAMIENTO					
RESPUESTA			COMPLETA		
			INCOMPLETA		
			PARCIAL		
			ENF. ESTABLE		
			FALLA DEL TRATAMIENTO		
COSMESIS			EXCELENTE		
			BUENA		
			RAZONABLE		
			MALA		