



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

DEPARTAMENT DE MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA, CIÈNCIES DE

L'ALIMENTACIÓ, TOXICOLOGIA I MEDICINA LEGAL

PROGRAMA DE DOCTORAT 3139 MEDICINA

**RADIOTERAPIA ADAPTADA AL RIESGO DETERMINADO POR TEST
DE EXPRESIÓN GENÉTICA MÚLTIPLE EN ESTADIOS INICIALES DE
CÁNCER DE MAMA Y SU IMPACTO EN EL TRATAMIENTO
ADYUVANTE**

TESIS PRESENTADA POR

INMACULADA BEATO TORTAJADA

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

DIRECTORES:

PROF. DR. JOSÉ VICENTE SORLÍ GUEROLA

DR. CARLOS FERRER ALBIACH

DRA. VIRGINIA PATRICIA MORILLO MACÍAS

VALENCIA, SEPTIEMBRE DE 2020

Dr. **JOSÉ VICENTE SORLÍ GUEROLA**, Profesor en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina, en la Universidad de Valencia.

Dr. **CARLOS FERRER ALBIACH**, Doctor en Medicina y profesor en Universidad CEU Cardenal Herrera de Castellón y Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica en el Hospital Provincial de Castellón.

Dra. **VIRGINIA PATRICIA MORILLO MACÍAS**, Doctora en Medicina y profesora en el Departamento de Medicina Hematología y Oncología del Centro de la Universidad Jaime I de Castellón.

Certifican que la presente memoria **“RADIOTERAPIA ADAPTADA AL RIESGO DETERMINADO POR TEST DE EXPRESIÓN GENÉTICA MÚLTIPLE EN ESTADIOS INICIALES DE CÁNCER DE MAMA Y SU IMPACTO EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE”** resume el trabajo de investigación realizado, bajo su dirección, por Inmaculada Beato Tortajada y constituye su Tesis para optar al título de Doctora.

Y para que conste, en cumplimiento de la legislación vigente, firman el presente certificado en Valencia 30-09-2020.

Firmado:

Dr. José Vicente Sorlí Guerola

Dr. Carlos Ferrer Albiach

Dra. Virginia Morillo Macías

*A mi hijo Daniel y a mi marido Sergio
que siempre han estado a mi lado
y son el pilar fundamental de mi vida.
Lo que me mueve y me ilusiona.*

*A mi familia, por la educación que me han dado,
gracias a la cual he conseguido alcanzar mis metas.
A mis padres que me han inculcado la importancia del esfuerzo
y la constancia.*

*Gracias por creer en mí, apoyarme,
y animarme en los momentos duros.*

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a las personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a mi director de tesis, el Profesor Doctor Carlos Ferrer Albiach. Por su confianza y por haberme dado la oportunidad de embarcarme en este proyecto. Por ser mi mentor, modelo profesional y confiar en mis posibilidades laborales e investigadoras. Por su impulso investigador, gracias al cual inicié este camino.

En segundo lugar, manifestar la enorme dedicación y esfuerzo de mis codirectores; por los cuales siento un profundo respeto y aprecio. A la Dra. Virginia Patricia Morillo Macías, por haberme brindado el pilar fundamental, por un apoyo incondicional siempre presente, así como sentar las bases, estructura del trabajo y seguimiento del desarrollo de todo el estudio. Y al Dr. José Vicente Sorlí Guerola, debo ensalzar su esfuerzo, dedicación, perseverancia, paciencia y enorme rigor científico, sin el cual hubiera sido imposible la elaboración de esta tesis.

A la Dra. Lola Salas Trejo y su equipo del Plan Oncológico de la Consellería de Sanidad de la Comunidad Valenciana por depositar su confianza en este estudio y su disponibilidad al facilitarme el

acceso a la base de datos, sin la cual no habría podido desarrollar esta tesis.

A laboratorio Ferrer® por creer en este proyecto desde sus comienzos y facilitarme el soporte para la creación del cuaderno de recogida de datos.

A todos los integrantes de los servicios de Oncología Radioterápica de los centros de la Comunidad Valenciana que han colaborado, sin los cuales la recopilación de datos hubiera sido muy complicada y laboriosa.

A mis compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Provincial de Castellón, por su apoyo, formación, comprensión y cariño incondicional.

A la Fundación del Hospital Provincial de Castellón, dirigida por el Dr. Carlos Ferrer Albiach y las incansables y entusiastas Berta e Isabel, siendo todo facilidades a la hora de promover y dar a conocer este proyecto.

Al Servicio de Estadística del Hospital Provincial de Castellón, en especial a Paco García Piñón, por su siempre colaboración, disponibilidad, amabilidad e incesante paciencia; gracias a él, la estadística ha ocupado una parte de mí.

A los Servicios de Oncología Radioterápica de los Hospitales Clínico y del Instituto Valenciano de Oncología, por haberme formado en esta especialidad y permitir ser lo que hoy soy.

Por último, este trabajo no hubiera podido llevarse nunca a cabo sin la colaboración inestimable de todos aquellos pacientes, que me permiten mejorar la práctica clínica diaria. En especial a la Asociación del cáncer de Moncofa por su inestimable aportación y dedicación a los proyectos de Oncología de la Comunidad Valenciana.

Alboraya (Valencia). Septiembre de 2020

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	19
1.1 Clasificación de los factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama.	32
1.2 Plataformas genómicas en cáncer de mama.	39
1.2.1. OncotypeDx®.	41
1.2.2. Mammaprint®.	47
1.2.3. Otros tests de aplicación clínica.	49
1.3 Manejo actual del cáncer de mama precoz con radioterapia adyuvante.	52
1.3.1. Irradiación ganglionar.	53
1.3.2. Irradiación parcial de la mama.	59
1.3.3. Esquemas hipofraccionados.	69
1.3.4. Omisión de la Radioterapia en subgrupos seleccionados.	74
1.4 Impacto en las decisiones terapéuticas de los factores pronósticos y predictivos.	83
1.4.1. Tratamiento sistémico en estadio I-II, receptores hormonales positivo y HER2 negativo.	88
1.4.2. Tratamiento locorregional.	93
1.4.3. Nomogramas de uso clínico en cáncer de mama.	99
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	109
2.1 Justificación.	111
2.2 Hipótesis.	113
2.3 Objetivos.	114

3. MATERIAL Y MÉTODOS.	117
3.1 Resumen del estudio inicial presentado en 2015 y del que se han obtenido las variables.	121
3.2 Diseño del estudio.	125
3.3 Población.	126
3.4 Creación del cuaderno de recogida de datos (CRD).	129
3.5 Aspectos éticos: protección de los datos de los sujetos participantes.	145
3.5.1. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado. La confidencialidad de los datos.	145
3.5.2. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico. ...	147
3.6 Tamaño de la muestra para la creación de la herramienta suma.	148
3.7 Definición operativa de las variables presentes en CRD	149
3.7.1 Variables relacionadas con el diagnóstico y características clínico-patológicas.	149
3.7.2 Variables de comorbilidad.	151
3.7.3 Variables de las plataformas genómicas.	151
3.7.4 Variables del tratamiento adyuvante.	151
3.7.5 Variables de seguimiento.	153
3.8 Definición operativa de variables de resultado para el objetivo primario.	155
3.9 Definición operativa de variables de resultado para los objetivos secundarios.	159
3.10 Análisis estadístico.	160
4. RESULTADOS.	163
4.1. Evaluación de las variables clínico-patológicas y comorbilidad que influyen en la recaída locorregional y a distancia.	165
4.1.1. Estadística descriptiva de la serie.	165
4.1.2. Resultados descriptivos del tratamiento adyuvante.	170

4.1.3. Descripción de las recaídas locorregionales y metástasis a distancia por centros.	174
4.1.4. Descripción de las recaídas locorregionales según las variables.	175
4.1.5. Localización de las recaídas locorregionales y rescate de la progresión.	179
4.1.6. Descripción de las recaídas a distancia según las variables del estudio.	181
4.2. Análisis de la supervivencia libre de progresión locorregional (SLP-L) y global (SG) en 449 participantes.	184
4.2.1. Análisis de la SLP-L según el tratamiento recibido y plataforma genómica.	185
4.2.2. Análisis de la SG según el tratamiento recibido y plataforma genómica.	187
4.3 Cálculo de la herramienta CLINGEN27.	190
4.4 Creación del nomograma.	212
5. DISCUSIÓN.	217
5.1 Discusión sobre las variables clínicas, moleculares y genéticas para la creación de CLINGEN27.	221
5.2 Discusión sobre los tratamientos locorregionales radioterápicos de la serie.	232
5.3 Discusión sobre la SLP-L y SG analizadas.	243
5.4 Discusión sobre el nomograma generado.	248
5.5 Limitaciones del estudio.	252
6. CONCLUSIONES.	257
7. BIBLIOGRAFÍA.	261
8. TABLAS.	299
9. FIGURAS.	303
10. ANEXOS.	307

ABREVIATURAS

AC: Adriamicina-Ciclofosfamida
ACOSOG Z0011: American College of Surgeons Oncology Group Z0011
ADN: Ácido Desoxirribonucleico
ADNtc: Ácido desoxirribunucleico tumoral circulante
AJCC: American Joint Cancer Committee
AOL: Adyuvant Online
APBI: Accelerated Partial Breast Irradiation
ARN: Ácido RiboNucleico
ASCO: American Society of Clinical Oncology
ASTRO: American Society for Radiation Oncology
AUC: Área Bajo la Curva
BRCA1: Breast Cancer 1
BRCA2: Breast Cancer 2
Boost: Sobreimpresión en lecho tumoral
BPC: Buena Práctica Clínica
BT: Braquiterapia intersticial
BSGC: Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela
CALGB: Cancer And Leucemia Group B
CA IN SITU: Carcinoma intraductal
CAM: Comunidad Autónoma de Madrid
cGy: Dosis administrada en centigray
CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica
CGSP-CSISP: Comité de ética de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública
CI: Criterios de inclusión
CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante
CRD: Cuaderno de Recogida de Datos
CM: Cáncer de Mama
C.V: Comunidad Valenciana
CX: Cirugía
DE: Desviación Estándar
DBE: Dosis biológica equivalente
DCIS: Carcinoma ductal in situ
DGSP: Dirección General de Salud Pública

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EEUU: Estados Unidos
EGAPP: Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention
EMG: Expresión Múltiple Genética
EORTC: European Plarform Cancer Research
ESR1-ER-alfa: gen del receptor de estrógeno alfa
ESMO: European Society of Medical Oncology
FFPE: Formalin Fixed Paraffin Embedded
FHPC: Fundación Hospital Provincial de Castellón
FISH: Hibridación in Situ con Fluorescencia
FN: Falso negativo
FP: Falso positivo
GEC-ESTRO: Grupo Europeo de Curiterapia
GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama
G: Grado histológico
Gy: Unidad de radiación en Gray
H₀: Hipótesis nula
H₁: Hipótesis alternativa
HER2-neu: Human Epidermal growth factor Receptor 2
HTA: Hipertensión Arterial
HT: Hormonoterapia
HTe: Hormonoterapia exclusiva
Human PD-1 protein: proteína de muerte celular:
IA: Inhibidores de la Aromatasa
IBTR: Nomogram ipsilateral Breast Tumor Recurrence
IC: Intervalo de Confianza
IDEA: Individualized Decisions for Endocrine Therapy Alone
IHQ: InmunoHistoQuímica
IMC: índice de Masa Corporal.
IMPACKT: IMProving Care and Knowledge through Translational research in breast cancer
IMPORT-LOW: Radiation Therapy in Women With Low Risk Early-Stage Breast Cancer Who Have Undergone Breast Conservation Surgery
IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada
INE: Instituto Nacional de Estadística
IOERT: Radioterapia Intraoperatoria con Electrones
ILV: Invasión linfovascular
LA: luminal A

LB: luminal B

LI: límite inferior

LS: límite superior

LUMINA: Recurrencia local tras cirugía conservadora y terapia endocrina en Luminal A bajo riesgo

NCIC MA20: National Cancer Institute of Canada

MCE: Muerte Cáncer Específica

MINDACT: Microarray for Node-Negative Disease may Avoid Chemotherapy

MSKC: Memorial Sloan Keettering Cancer Center

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NHC: Número de Historia Clínica

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

ns: No significativa

OPTIMA: Optimal Personalised Treatment of early breast cancer using Multiparameter Analysis

OPTIMAL: Optimizing Irradiation though Molecular Assessment of Lymph node

OSNA: One Step Nucleic Acid Amplification

OTOASOR: Optimal Treatment of the Axilla after positive sentinel lymph node biopsy in early invasive breast cancer

PI3K: Fosfoinositol 3-quinasa

PREGECAM: Proyecto de Predictores Genómicos de la Comunidad de Madrid

PRIME: Postoperative Radiotherapy in Minimum-Risk Elderly

PRECISION: Prolifing Early Breast Cancer for Radiotherapy Omission

POSNO: Positive Sentinel Node: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy

pT: tamaño definido por la anatomía patológica

QT: QuimioTerapia

QTA: QuimioTerapia Adyuvante

R0: Márgenes quirúrgicos libres

R1: Márgenes afectos microscópicamente

RAPID trial: Randomized Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation

RASTER: Microarray Prognostics in Breast Cancer

RE: Receptores de Estrógeno

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RIO: Radioterapia intraoperatoria

RH: Receptores Hormonales

RL: Recidiva Locorregional
RP: Receptor de Progesterona
R próximos: Márgenes entre 1 y 5 mm
RS: Recurrence Score
RT: RadioTerapia
RT-EC: Radioterapia con Esquema Convencional
RT-EH: Radioterapia con Esquema Hipofraccionamiento
RT nodal: Radioterapia de las áreas ganglionares
RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa
RT-3D: Radioterapia Tridimensional Conformada
RxPONDER: Rx for Positive Node, Endocrine Responsive BreastCancer
ROC: Receiver Operating Characteristic
SABCS: San Antonio Breast Cancer Symposium
SD: Desviación Estándar
SEER: Surveillance Epidemiology and End Results program
SENOMAC: Omission of Axillary Clearance Breast Cancer Patients with Sentinel Node Macrometastases
SERMs: Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
SERMAS: Servicio Madrileño de Salud
SCE: Supervivencia Causa Específica
SG: Supervivencia Global
SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad
SLP-L: Supervivencia Libre de Progresión Locorregional
SNS: Sistema Nacional de Salud
RR: Riesgo Relativo
START: The UK Standardisation of Breast RadioTherapy
SWOG: Southwest Oncology Group
TAILORx: Trial Assigning Individualized Options for Treatment
TAM: Tamoxifeno
TC: Taxotere-Ciclofosfamida
TNM: (T) Tumor primario, (N) Ganglios linfáticos regionales, (M) Metástasis a distancia
TTL: carga tumoral
VPR: Razón de Verdaderos Positivos
VN: Verdadero Negativo
VP: Verdadero Positivo
WSG: West German Study Group

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente diagnosticado en las mujeres a nivel mundial y constituye la segunda causa de muerte por cáncer específica (MCE) a nivel global después de los tumores de colon-recto y pulmón. Representa el 25% (1,67 millones) de todas las neoplasias y el 14,3 % (324.000) del total de muertes por esta causa al año (Galceran J et al, 2017).

En países como Estados Unidos (EE. UU), la tasa de mortalidad aumentó en la década de los 90, y desde entonces ha disminuido debido a una menor tasa de mortalidad en las cuatro principales patologías (pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de mama y próstata) según el Cancer Mortality Database (OMS, 2020).

Los datos europeos recientes sugieren que los resultados de nuestro país son similares a los de los países de nuestro entorno, aunque las estimaciones a nivel europeo indican que la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres es superior a la de cáncer de mama desde 2016. Esta tendencia se confirma para el año 2020 en España, debido a la incorporación tardía de la mujer al hábito tabáquico en los años 70-80 así como los avances terapéuticos observados en los países desarrollados que han permitido disminuir la mortalidad de dicha patología (Malvezzi M et al, 2019; Steliarova-Foucher E et al, 2020).

Según las cifras del cáncer en España en 2020 por SEOM (Sociedad española de Oncología Médica, 2020) a nivel nacional supone un 30,5 % de los casos de cáncer de género femenino tal como se aprecia en la figura 1, siendo el total de nuevos casos de 32.953 en 2019 y su incidencia está aumentando anualmente entre un 2-3 %. Su mortalidad en ese mismo año ha sido de 6.621 pacientes por lo que su prevalencia a los 5 años se sitúa en 129.928 casos en 2018, datos disponibles según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), tal como se refleja en la figura 2. Estos datos hacen referencia al período comprendido entre 2008-2013, elaborados a partir de la información proporcionada por 13 registros poblacionales de cáncer en España, así como los datos de mortalidad proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) hasta diciembre 2019 (López-Abente G et al, 2014; Guevera M et al, 2019).

La mortalidad por cáncer de mama en España ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado, a los cambios en el estilo de vida y a la mejora de los tratamientos, pero continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en nuestro país. Este descenso importante de mortalidad de hasta un 28% y 30 % según los estadios, no solo es debido a la detección precoz de cáncer de mama en el estadio inicial, sino al cambio terapéutico. Y es debido fundamentalmente, a un abordaje terapéutico multidisciplinar integrador que conlleva a tratamientos más individualizados que seleccionan con mayor precisión las indicaciones y reducen la toxicidad, lo cual se traducen en una mejora en la calidad de vida de las pacientes (Ferlay J et al, 2013; Pollán N et al, 2014).

La edad de máxima incidencia se encuentra por encima de los 50 años y en un 5% se diagnostica en mujeres menores de 35 años, siendo este factor pronóstico independiente (McGuire A et al, 2015). En la Comunidad Valenciana (C.V) el cáncer de mama representa el 32,5% del total de los cánceres, siendo el mayor grupo de incidencia entre los 30 y 64 años, como se aprecia en la figura 3. Según los datos publicados del registro de tumores de la provincia de Castellón, se estima que un 96% de las pacientes están vivas al año de ser diagnosticadas y un 78% continúan vivas a los 10 años, registro que se creó en 1995 detallando las cifras de incidencia y supervivencia del cáncer de mama en esta provincia desde el año 1995 hasta el 2015 (Salas DS et al, 2012).

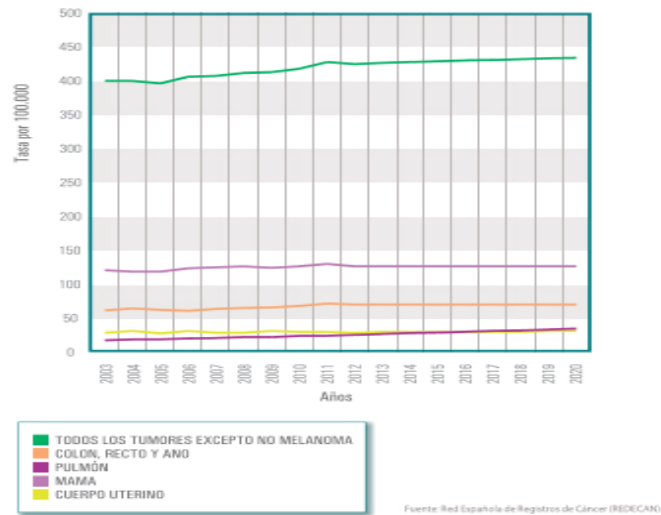


Figura 1. Evolución temporal de las tasas de la incidencia global del cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en mujeres en España entre 2003 y 2020. Fuente: SEOM 2020 (tomado de Registro del Cáncer REDECAN).

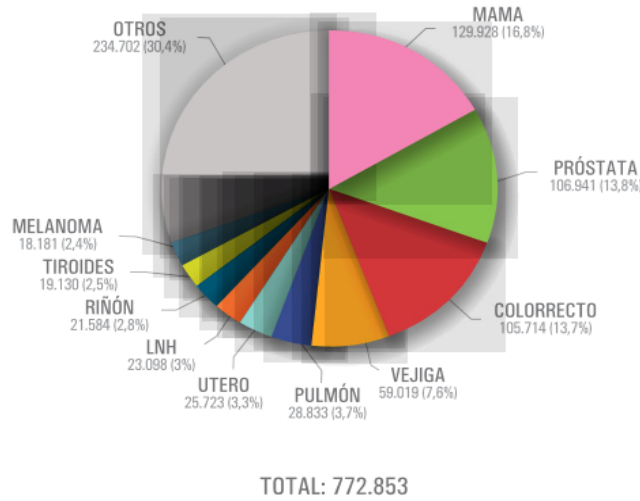
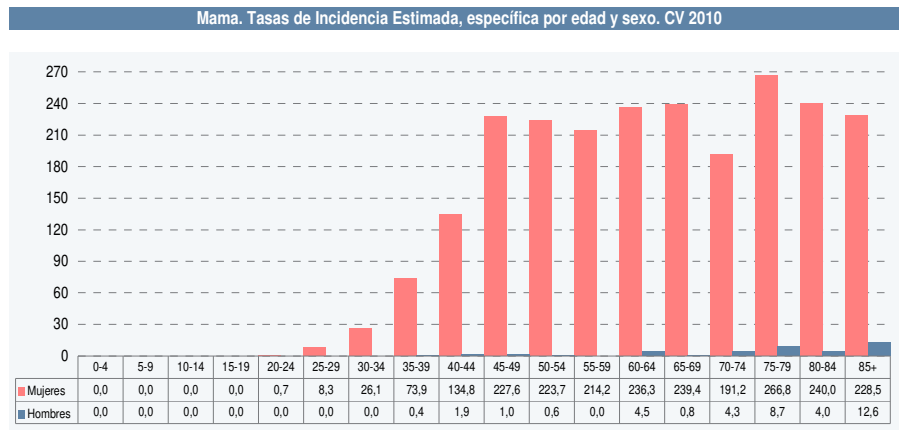


Figura 2. Estimación de la prevalencia a 5 años de tumores en España para el año 2018 (población general).

Fuente: GLOBOCAN. Gráfico: Global Cáncer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) International Agency for Research on Cancer 2019.
Tomado de SEOM (Las cifras del cáncer en España 2020).



Elaboración: Servicio de estudios epidemiológicos y estadísticas sanitarias. DGSP.
Fuente: Sistema de Información Oncológico.

Figura 3. Incidencia de CM atendiendo al género femenino y edad en la C.V. DGSP (tomado de la Dirección General de Salud Pública, 2010).

El grupo de pacientes que se define como cáncer de mama estadio precoz abarca un subgrupo heterogéneo que va desde T1-T2 sin afectación ganglionar (pN0) o con mínima (pN1mi, pN1), siendo aproximadamente un 50 % con receptores hormonales positivos. El tratamiento estándar en el estadio inicial tras una cirugía conservadora y estudio axilar mediante biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), es la irradiación de la mama restante asociada o no a la administración de quimioterapia (QT), hormonoterapia (HT), y/o nuevas dianas terapéuticas en función de los factores pronósticos de la paciente.

Hasta el momento actual, el TNM clásico (Tumor, Node, Metastases), en sus progresivas versiones hasta la 7ª edición, ha sido una importante herramienta para precisar correctamente el estadio clínico y patológico, valorando el riesgo y pudiendo establecer pautas de tratamiento adecuadas. En la 8ª edición del TNM por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) tal como se aprecia en la tabla 1, se han incorporado nuevos factores pronósticos, como las determinaciones inmunohistoquímicas (IHQ) de los receptores hormonales (RH), el índice de proliferación Ki67 y del oncogén HER2neu, ya sea por IHQ o inmunofluorescencia (ISH). Asimismo, se han incorporado en la valoración pronóstica las firmas genéticas, que nos permiten definir los diferentes subtipos de cáncer de mama y el empleo de estas plataformas en la práctica clínica permite obtener un resultado de fácil interpretación al profesional clínico, consiguiendo una atención médica más personalizada (Amin MB et al, 2017). A continuación, se describe la Clasificación TNM AJCC 8ª Edición en estadios iniciales.

Clasificación del tumor primario (T) clínica (c) y patológica (p):

Tx: el tumor primario no puede ser evaluado.

T0: no hay evidencia de tumor primario.

Tis (CDiS): carcinoma ductal in situ (el carcinoma lobulillar in situ es entidad benigna).

Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón. No asociada a carcinoma invasivo ni CDiS.

T1: Tumor ≤ 20 mm en su diámetro mayor.

T1mi: Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor.

T1a: Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor

(alrededor de cualquier medida 1,0-1,9 mm a 2 mm).

T1b: Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor.

T1c: Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor.

T2: Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor.

Clasificación clínica del estado ganglionar (cN):

cNX*: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej: extirpación previa).

cN0: No hay evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales (por imagen o exploración clínica).

cN1: Metástasis móviles en niveles I-II en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales.

cN1mi**: Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm).

La categoría cNX se utiliza con moderación en casos en que los ganglios linfáticos regionales hayan sido previamente extirpados quirúrgicamente o cuando no se tenga documentación de la exploración física de la axila.

** cN1mi rara vez se utiliza, pero puede ser apropiado en los casos en que la biopsia del ganglio centinela se realiza antes de la extirpación del tumor, pudiendo ser más frecuente su utilización en casos con terapia neoadyuvante.

Clasificación patológica del estado ganglionar (pN):

pNX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej: no extirpados para su estudio patológico o extirpados anteriormente).

pN0: No se han identificado metástasis en los ganglios linfáticos regionales o sólo ITCs (células tumorales sueltas).

pN0(i+): Sólo ITC (clúster de células malignas no superior a 0,2 mm) en ganglios linfáticos regionales.

pN0(mol+): Hallazgos moleculares positivos en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); no se detectan ITCs.

pN1: Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente negativos con micrometástasis o macrometástasis por biopsia del ganglio centinela.

pN1mi: Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm).

pN1a: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor de 2,0 mm.

pN1b: Metástasis en ganglios centinela de la mamaria interna ipsilateral, excluyendo ITCs.

pN1c: Combinación de pN1a y pN1b.

Tabla 1. Estadios pronósticos de CM inicial (0-IIB) según AJCC (8ª edición).

T	N	M	ESTADIO CLÍNICO
Tis	N0	M0	ESTADIO 0
T1	N0	M0	ESTADIO IA
T0	N1mi	M0	ESTADIO IB
T1	N1mi	M0	ESTADIO IB
T0	N1	M0	ESTADIO IIA
T1	N1	M0	ESTADIO IIA
T2	N0	M0	ESTADIO IIA
T2	N1	M0	ESTADIO IIB***
T3	N0	M0	ESTADIO IIB

Como consecuencia de la inclusión de biomarcadores en la estadificación del cáncer de mama, más del 40% de las pacientes con estadio I-III fueron reclasificadas en una etapa diferente a la aplicada atendiendo a los criterios de la 7ª edición. Distribución casi igual entre las pacientes sobre e infraestadificadas, como se aprecia en tabla 2 y 3 para el estadio precoz. Dentro de los grupos de estadios restantes, el 9,8% de las pacientes fueron reasignadas a un estadio superior o inferior con la edición previa. Todas estas modificaciones se deben a una búsqueda de un tratamiento más individualizado valorando el TNM y las características biológicas del tumor como factores pronósticos y predictivos de respuesta. Debe valorarse cada caso de forma individualizada, teniendo gran relevancia en este proceso la experiencia personal de cada uno de los especialistas.

Tabla 2. Estadio pronóstico AJCC (8ª edición) según el grado histológico (G), receptores hormonales y HER2.

T	N	M	G	ESTATUS HER2	RE	RP	ESTADIO PRONÓSTICO
Tis	NO	M0	1-3	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0
T1	NO	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IA
T1	NO	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T1	NO	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T1	NO	M0	3	Positivo	Positivo	Cualquiera	IA
T0-1	N1mi	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IA
T0-1	N1mi	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Positivo	Cualquiera	IA

OncotypeDx® es la única prueba multigénica incluida en esta tabla, por tener datos de soporte prospectivos de Nivel 1, tal como se comentará en apartados posteriores. Cuando dispongamos de suficiente evidencia de actualizaciones futuras, se podrán incluir otras plataformas en los paneles que actualmente no quedan reflejadas.

Tabla 3. Estadio pronóstico AJCC (8ª edición) al añadir RS<11 por OncotypeDx®.

OncotypeDx®Tasa de Recurrencia (Recurrence Score) menor a 11.

T	N	M	G	ESTATUS HER2	RE	RP	ESTADIO PRONÓSTICO
T1-2	N0	M0	1-3	Negativo	Positivo	Cualquiera	IA
T1	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T1	N0	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IB***
T2	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T0-2	N2	M0	1-2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***

T, N y M: Definición según 8ª edición TNM; G: Grado Histológico;

RE: Receptor de estrógeno; RP: Receptor de progesterona; ***El Grupo de estadiaje, con la inclusión del grado y los factores pronósticos, cambian el grupo en más de un estadio comparado con el estadiaje anatómico (por ejemplo, de estadio anatómico IIB a estadio pronóstico IB).

1.1 CLASIFICACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE MAMA

Quando hablamos de adyuvancia en estadio precoz de cáncer de mama, nos referimos a la indicación de administrar tratamiento tras la cirugía con el objetivo de reducir el riesgo de recidiva e incrementar la supervivencia global (SG).

Tradicionalmente, la estimación de este riesgo se realizaba a partir de indicadores pronósticos clínico-patológicos entre los que se incluyen la edad de la paciente, el tamaño del tumor, el diagnóstico anatomopatológico, el grado histológico, el porcentaje de positividad de los RH, la sobreexpresión de marcadores de proliferación y del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2), así como el número de ganglios patológicos y la presencia de invasión linfovascular (González Barón M et al, 2005).

Estos factores considerados como “pronósticos” se definen como todas aquellas características de los pacientes (edad, hábitos, comorbilidades, etc.), del tumor (fenotipo tumoral, perfil genético, Ki 67, etc.) que se relaciona con la SG o con cualquier otro resultado intermedio (supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la progresión, tasa de respuestas, etc.).

Por otro lado, también tenemos el concepto de “factor predictivo”, como toda aquella característica de la paciente, del tumor o del propio tratamiento que se relaciona con las probabilidades de

respuesta al mismo. En definitiva, hacen referencia a aspectos clínicos que ayudan a personalizar los tratamientos (Harris LN et al, 2016). Por ejemplo, los factores moleculares predictivos de comportamiento neoplásico de respuesta a la quimioterapia engloban la mayoría de los llamados biomarcadores, algunos de los cuales todavía no están validados para la toma de decisiones terapéuticas. Entre ellos nos encontramos con los perfiles moleculares, los subtipos moleculares, los marcadores de riesgo genético, tales como BRCA1 (breast cancer 1) y BRCA2 (breast cancer 2), las células tumorales circulantes como el ADNtc (ADN tumoral circulante), algunas mutaciones en genes relacionados con el cáncer de mama como PI3K (fosfoinositol 3-quinasa), ESR1-ER-alfa (gen del receptor de estrógeno alfa), etc.

Además, debido al desarrollo de la biología molecular y al conocimiento del genoma humano en los últimos años, los biomarcadores se han introducido en el campo de la evaluación pronóstica y predictiva en oncología. Se define biomarcador tumoral como cualquier característica biológica del paciente o del tumor que se relaciona con una situación particular de la enfermedad o de la respuesta a un tratamiento. En ocasiones utilizamos ambos términos: factor pronóstico/biomarcador (Galea MH et al, 1992). Esto se debe a que el término factor pronóstico es más amplio e incluye datos relativos al paciente como la edad, sexo, raza, comorbilidades, etc., que no serían estrictamente biomarcadores, mientras que para factores pronósticos derivados del tumor (receptores hormonales, HER2, perfiles génicos, etc.), o los datos moleculares del paciente (BCRA1 y BRCA2), o del tumor (mutaciones, perfiles epigenéticos,

proteína de muerte celular: Human PD-1 protein, etc.), podríamos utilizar cualquiera de los dos términos (Hajage D et al, 2011; Almagro E et al, 2016).

Los factores pronósticos y predictivos más utilizados hoy en día en la práctica clínica son morfológicos y biomarcadores que pueden ser inmunobiológicos y genéticos tal como se describen en la tabla 4 (Duffy MJ et al, 2017; Van Poznak C et al, 2015).

Los principales factores pronósticos y predictivos son:

- Edad al diagnóstico.
- Estado menopáusico de la paciente.
- Estadio de la enfermedad: TNM.
- Grado histológico del tumor primario: G1, G2, G3.
- Tipo histológico.
- Estado del receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP) del tumor. Los tumores que presentan positividad para estos receptores son estirpes bien diferenciadas, menos agresivas y con mejor pronóstico. La terapia endocrina dirigida para este tipo de tumores se divide en dos grupos de fármacos: los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) y los inhibidores de la aromatasa (IA).

- Sobreexpresión o amplificación del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2 neu).
Entre un 15 y un 20% de todos los tumores de mama expresan este marcador y se relaciona con un fenotipo más agresivo. Los subtipos HER2 positivos y triple negativo tienen un peor pronóstico y son más proclives a una recurrencia local temprana y a la progresión a distancia. Sin embargo, el subtipo HER2 positivo tiene un mejor pronóstico que el triple negativo, dado que puede beneficiarse de fármacos dirigidos contra la proteína HER2.
- Estado del Ki67, es un índice de proliferación celular. Tiene valor pronóstico de forma que, a mayor valor menor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
- Prueba del perfil genético mediante ensayo de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR) como MammaPrint® y OncotypeDx®.

Tabla 4. Resumen y clasificación de los factores pronósticos y predictivos en CM.

Factores pronósticos	
Dependientes de la paciente	
	Edad
	Estado general
	Comorbilidades: obesidad
	Hábitos: tabaquismo
Dependientes del tumor	
	TNM
	Receptores hormonales (RH)
	HER2
	Ki67
	Subtipos moleculares
	Perfiles génicos

Factores predictivos	
	Perfiles génicos: OncotypeDx [®] , Mammaprint [®] , otras.
	Receptores hormonales (RH)
	HER2

TNM: Tumor, Node, Metastasis; HER2: Receptor 2 de factor de crecimiento humano.

En Oncología es crucial determinar estos factores pronósticos pues disponemos de datos de diversos metaanálisis con radioterapia (RT) adyuvante después de cirugía conservadora que sugieren que el riesgo de recurrencia local se incrementa en gran medida por la menor edad, la afectación del estado ganglionar, el gran tamaño tumoral y la pobre diferenciación celular (Clarke M et al, 2005; Darby S et al, 2011). Una revisión multicéntrica de Braunstein publicó los

resultados de una cohorte de 2.233 participantes con cáncer de mama, que recibieron cirugía conservadora y radioterapia entre 1998 y 2007. Se observaron un 3% de recurrencias locales con una mediana de seguimiento de 106 meses. Los subtipos luminales tipo B, triple negativo, Her2 positivo, la edad ≤ 50 años y la afectación ganglionar fueron factores de riesgo independientes para una mayor recurrencia local tras el análisis multivariante. Cabe destacar que el grado histológico tipo 3, el tamaño tumoral T3 y los márgenes positivos se asociaron con un mayor riesgo de recurrencia en el análisis univariante pero no en el multivariante posterior. Estos estudios ratificaron la necesidad de analizar los factores clínico-patológicos y moleculares para considerar cuándo se requiere la radioterapia (Braunstein LZ et al, 2017).

En la última década desde el punto de vista oncológico se han desarrollado herramientas que nos ayudan a establecer de manera más precisa la indicación de recibir tratamiento adyuvante. La indicación de quimioterapia adyuvante (QTA) en las mujeres con cáncer de mama precoz depende fundamentalmente del riesgo de recaída. Aunque sabemos que, en un subgrupo de pacientes en estadio inicial, la administración de QTA aporta un beneficio absoluto en la reducción del riesgo de recaída del 5%. Aspecto que contrastaría con el 50% de las pacientes en este estadio que recibían tratamiento adyuvante y con la consiguiente toxicidad, siendo necesario ir hacia terapias dirigidas y personalizadas (Martín M et al, 2004 y 2006). Cifra actualmente en descenso dada la incorporación en la práctica clínica

asistencial de las plataformas genómicas que ha supuesto uno de los mayores logros en el campo de la Oncología.

Con tal fin, el 1 de febrero de 2012, la Dirección General de Hospitales de la CAM (Comunidad Autónoma de Madrid) autorizó la solicitud de dichas pruebas en los hospitales dependientes del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS). Se estableció un procedimiento para evaluar la adecuación de la indicación de la realización de los test y la potencial modificación de la actitud terapéutica que podía conllevar. Aunque en un primer momento se subvencionó exclusivamente la realización de los test genómicos OncotypeDx® y MammaPrint®, posteriormente se incluyeron también las plataformas EndoPredict® y Prosigna®.

Dentro del territorio español, cuatro comunidades autónomas (Cataluña, Madrid, País Vasco y Valencia) incorporaron entre los años 2012 y 2013 la financiación de dichas las plataformas genómicas con cargo a la Seguridad Social. El 1 de febrero de 2013 fue aprobada por la Agencia Valenciana de Salud Pública (DG de Farmacia y Productos Sanitarios PAISE) la resolución para su uso en los hospitales de la Comunidad Valenciana (C.V.). Esto permitía a los centros hospitalarios de la Red de Salud Autonómica solicitar dichos procedimientos en base a unos criterios de selección y de riesgo.

1.2 PLATAFORMAS GENÓMICAS EN CÁNCER DE MAMA

La mayoría de las guías de práctica clínica incluyen en sus recomendaciones en el cáncer de mama estadio precoz la administración de tratamiento adyuvante con hormonoterapia y/o quimioterapia, no exentas de efectos adversos. Los tratamientos quimioterápicos conllevan una toxicidad relevante tanto de manera inmediata como tardía, lo que acarrea un cuantioso gasto sanitario en el tratamiento de soporte. Por este motivo existe una imperiosa necesidad de identificar nuevos factores pronósticos y predictivos más sensibles que seleccionen mejor a las pacientes en función de su riesgo de recaída y ayuden a seleccionar el tratamiento adyuvante más indicado en cada caso. En este sentido los test genómicos OncotypeDx® y MammaPrint® son herramientas muy prometedoras y están incluidas en nuestra práctica clínica habitual.

Las plataformas de expresión génica han sido incorporadas en las principales guías de manejo clínico del cáncer de mama (National Comprehensive Cancer Network-NCCN, Sociedad Americana de Oncología- ASCO, Sociedad Europea de Oncología Médica-ESMO y Consenso de St. Gallen).

Numerosos estudios prospectivos han demostrado que su incorporación a la práctica tiene un impacto significativo en la decisión del tratamiento adyuvante. Tanto es así que el resultado de estas pruebas ha condicionado un cambio en la recomendación inicial

de hasta un 35%, reduciendo la prescripción de quimioterapia en un 17% según los resultados publicados en las recomendaciones del EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention) en 2009. Las evaluaciones económicas realizadas hasta la fecha concluyen que ambos test genómicos son eficientes desde la perspectiva sanitaria de diversos países e incluso pueden contribuir a ahorrar gastos (Yamauchi J et al, 2014). En los últimos años se han desarrollado múltiples plataformas de predicción genómica pero solo dos de estas pruebas estaban comercializadas y disponibles para su uso asistencial en España en 2012. El 21-gene assay (OncotypeDX®, Genomic Health, USA) y el 70-gene-signature (MammaPrint®, Agendia, Netherlands) (Habel LA et al, 2006).

1.2.1 ONCOTYPEDx®

Analiza la expresión de 21 genes mediante la técnica de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) en el ARN extraído de muestras de tejido parafinado. La selección de este número de genes se basó en la asociación del riesgo de recaída a distancia y el nivel de expresión de los mismos tras analizar 250 genes en un total de 447 pacientes. De estos 21 genes, 16 estaban relacionados con el cáncer de mama y los cinco restantes se usaban de referencia (Bacchi CE et al, 2010).

Los resultados de expresión génica se combinan en una puntuación llamada índice de recurrencia RS (Recurrence Score) que cuantifica mediante la asignación de un número del 0 al 100 la probabilidad específica para presentar una progresión a distancia en los 10 años posteriores a la fecha inicial de diagnóstico. Permite agrupar a las pacientes en tres categorías de riesgo (bajo $RS < 18$, intermedio RS entre 18 y 30 y alto $RS \geq 31$), las cuales se correlacionan con la probabilidad de recidiva tumoral (Falahee M et al, 2013). A diferencia de otros tests, OncotypeDx® ha sido validado de forma independiente en poblaciones homogéneas de pacientes con ganglios negativos y positivos, proporcionando informes diferenciados. Se ha demostrado en dos estudios aleatorizados que el resultado RS es, además, un factor predictivo de la probabilidad de beneficio de la quimioterapia tanto en pacientes con ganglios negativos y positivos (Paik S et al, 2004, 2005 y 2006; Albain KS et al, 2010).

En el caso de cáncer de mama invasivo ha sido desarrollado por Genomic Health Inc. Fue el primer test validado clínicamente y cuenta

con gran evidencia científica, al disponer de estudios prospectivos con resultados consistentes que han incluido a más de 60.000 pacientes con receptor de estrógeno (RE) positivo. Los cuales han sido validados para predecir el riesgo de recidiva a distancia a 10 años, en pacientes tratadas con terapia hormonal durante 5 años, sin necesidad de considerar otros factores clínicos y patológicos. La quimioterapia adyuvante se indicaría en pacientes con RS alto, y no con bajo score (Paik S et al, 2004; Habel LA et al, 2006; Goldstein LJ et al, 2008; Dowsett M et al, 2010; Toi M et al, 2010; Mamounas EP et al, 2012; Penault-Llorca FM et al, 2014; Polley M-YC et al, 2013; Senkus E et al, 2015; Coates AS et al, 2015; Harris LN et al 2016). Además, se ha demostrado que el resultado RS tiene valor pronóstico tanto en pacientes tratadas con tamoxifeno, como con inhibidores de la aromatasa (Paik S et al, 2004; Dowsett M et al, 2010).

A continuación, detallaré los principales ensayos prospectivos con nivel de evidencia IA, como el estudio Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx) y Plan B, así como resultados de seguimiento prospectivo de dos grandes registros. Todos ellos presentan resultados consistentes que validan la utilidad del test para discriminar los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante (Hudis CA et al, 2016).

El estudio TAILORx valora la no-inferioridad de la hormonoterapia frente al tratamiento combinado con quimioterapia y hormonoterapia, en pacientes con RS bajo e intermedio (RS 11-25). Para evitar el infratratamiento, se establecieron puntos de corte más

bajos para las categorías de riesgo que los definidos prospectivamente en los estudios de validación iniciales. Así, se consideró el límite superior de los intervalos de confianza del 95% para el riesgo de recidiva a 10 años, en vez de las medias de cada valor RS. Han sido publicados los resultados de las pacientes con RS<11 tratadas sólo con hormonoterapia, las cuales presentaron un resultado clínico excelente (supervivencia libre de recidiva a distancia del 99,3%) (Sparano JA et al, 2015).

En el estudio en fase III Plan B del West German Study Group (WSG), las pacientes con RH positivos, también con características de alto riesgo clínico (N0 o N1) y RS ≤11 recibían hormonoterapia exclusiva. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años para estas pacientes era del 94%, similar a la observada en los casos con RS 12-25, que todas eran asignadas a un régimen de quimioterapia. Estos resultados son consistentes con los publicados para la rama de RS<11 del estudio TAILORx. (Gluz O et al, 2016; Gluz O et al, 2016 suppl).

Se conocen también los resultados de otro estudio de seguimiento prospectivo que analizan a grandes cohortes de pacientes cuyo tratamiento adyuvante se decidió en base al resultado RS. El primer estudio se realizó en 38.568 pacientes con enfermedad N0, RE+, HER2 negativo incluidas en el registro Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Demostró excelentes resultados en las pacientes con bajo RS con una mortalidad específica por cáncer de mama (MECM) a 5 años del 0,4%. En las pacientes con RS intermedio o alto, en las que

el uso de QT era más frecuente, la MECM a 5 años era del 1,4% y 4,4%, respectivamente (Petkov V et al, 2016).

En población con ganglios positivos, se realizó un análisis en 6.768 pacientes incluidas en el registro SEER (Stemmer SM et al, 2016). La MECM a 5 años es excelente para pacientes con RS<18 y afectación ganglionar (micrometástasis de 1 o 2 ganglios positivos). El estudio fase III Rx for Positive Node Endocrine Responsive breast cancer (RxPONDER) valora la no-inferioridad de la hormonoterapia exclusiva frente al tratamiento con quimioterapia en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos y RS ≤25 (Roberts MC et al, 2017).

Por lo tanto, podemos decir de manera consistente tras el resultado del análisis multivariante, que OncotypeDx® proporciona información adicional diferente de los factores clínico-patológicos convencionales (Dowsett M et al, 2010; Toi M et al, 2010).

Al comparar con otras plataformas, en el estudio OPTIMA se compara la estratificación por riesgo de 313 pacientes de acuerdo con los test OncotypeDx®, MammaPrint®, Prosigna®, IHC4®e IHC 4-Aqua®. OncotypeDx® identificó a una mayor proporción de tumores de bajo riesgo (82,1%) que el resto de las plataformas (Prosigna®65,5%, MammaPrint®61,4%, IHC 4®72,0%, IHC 4-Aqua®61,6%). Sólo el 39,4% de los tumores fueron clasificados uniformemente como riesgo bajo/intermedio o riesgo alto por todas las plataformas. Se observó que la concordancia por categorías de riesgo entre los test era moderada, de acuerdo con el test estadístico Kappa. Los resultados

sugieren que estas pruebas no son intercambiables (Bartlett JM et al, 2016).

En base a la evidencia clínica disponible, proveniente de estudios de nivel IA y IB, el test OncotypeDx[®] ha sido incorporado en múltiples guías de recomendación de tratamiento oncológico. Es la única plataforma genómica incorporada con nivel de evidencia I en el Manual de Estadaje del Cáncer del American Joint Committee on Cancer (8^a ed.) para asignación del grupo de estadio pronóstico (Senkus E et al, 2015). De acuerdo con este manual, se asigna un grupo de estadio pronóstico IA a las pacientes RE+, HER2-negativo, N0, M0, con tumor <5 cm, grado histológico 1 a 3, con resultado RS <11. (García-Saenz JA et al, 2015; Senkus E et al, 2015; Coates AS et al, 2015; NCCNv16).

Las indicaciones actuales de OncotypeDx[®] van dirigidas a la a pacientes con estadios iniciales de CM, receptor de estrógeno positivo, HER2-negativo, pre y postmenopáusicas, tanto con ganglios negativos como de uno a tres ganglios positivos, para seleccionar aquellas pacientes que en mayor medida se beneficiarían de recibir tratamiento adyuvante.

También existe evidencia de su utilidad en la toma de decisiones en el tratamiento neoadyuvante, con estudios cuyos resultados son consistentes al comparar con los de adyuvancia. Un resultado RS bajo se correlaciona con beneficio del tratamiento endocrino, mientras que un RS alto se asocia con un mayor rendimiento de la

quimioterapia previa al procedimiento quirúrgico (Gianni L et al, 2005; Chang JC et al, 2008; Akashi-Tanaka S et al, 2009; Zelnak AB et al, 2013; Ueno T et al, 2014; Yardley DA et al, 2015; Bear HD et al, 2017).

Y mención a un subgrupo de pacientes, no representados en esta serie como son los carcinomas intraductales o in situ con el test OncotypeDX® DCIS, ya comercializado, y que consiste en el análisis de expresión de 12 genes para pacientes de diagnóstico reciente y tratadas con cirugía conservadora, con o sin tratamiento adyuvante con tamoxifeno (TAM) (Solin LJ et al, 2013; Rakovitch E et al, 2015; Alvarado M et al, 2015). Este test permite la obtención de un resultado DCIS Score y la cuantificación del riesgo de recidiva locorregional (in situ o invasiva) a 10 años. Estratifica a las pacientes en tres grupos de riesgo, bajo riesgo con DCIS Score <39, intermedio entre 39-54 y alto ≥55. Según los autores, la validación de su utilidad clínica procede de estudios como ECOG E5194 y Ontario DCIS cohort. A esto debemos considerar el resultado de un metaanálisis publicado por Rakovitch E et, al 2018 sobre los datos combinados de los dos estudios previamente mencionados, así como los resultados de varios estudios multicéntricos de impacto de decisión sobre el uso de radioterapia y que demostraron un cambio de entre 26,4%-31% de cambio de decisión final en la indicación de irradiación. Trabajos avalados por Shumway DA et al, 2018 concluyen que el DCIS Score permite una información biológica más allá de los criterios clínico-patológicos, permitiendo la predicción a 10 años de cualquier tipo de recurrencia local y una referencia para la omisión de radioterapia en este subgrupo de pacientes. Pero no es práctica asistencial actual,

dado que estos perfiles de expresión genética según las publicaciones no son predictores de la respuesta a la radioterapia y el CDIS no tiene impacto en la supervivencia siendo aconsejable ser cauteloso y favorecer la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos.

1.2.2 MAMAPRINT®

Analiza la expresión de 70 genes relacionados con el proceso neoplásico mediante tecnología de los microarrays en el ARN extraído de muestras de tejido de cáncer de mama. Actualmente esta técnica también puede realizarse sobre muestras de tejido tumoral parafinado.

El proceso de desarrollo de dicho test fue llevado a cabo por Van't Veer et al, 2002 a partir del estudio de 78 mujeres menores de 55 años, con cáncer de mama de tamaño tumoral inferior a 5 cm y sin afectación ganglionar que habían sido tratadas únicamente con cirugía conservadora. Se identificaron dos grupos de pacientes, las que presentaron una recaída en el plazo de 5 años tras el procedimiento quirúrgico y las que permanecieron libres de enfermedad. Se analizaron en ambos grupos los 25.000 genes del genoma humano identificando 231 genes cuya expresión se correlacionaba con el desarrollo de metástasis a 5 años. De la totalidad de los genes analizados, se seleccionaron 70 para la firma genómica. Esta prueba calcula una puntuación de recaída que se expresa de forma dicotómica en términos de bajo riesgo o alto riesgo de progresión metastásica a 10 años sin tratamiento adyuvante.

La principal evidencia clínica para el uso de MammaPrint® viene derivada del estudio fase III MINDACT (Microarray In Node-Negative Disease may Avoid Chemotherapy), en N0 (ganglios negativos) o N1 (de 1 a 3 ganglios) para la selección de pacientes que se beneficiarían de tratamiento quimioterápico. Este estudio aleatorizó 6.600 pacientes, a las cuales se les aplicaba el test MammaPrint® para dividirlos en bajo o alto riesgo genómico y a la vez se aplicaba una herramienta de predicción basada en un algoritmo que incluyese datos clínicos y biológicos tal como Adjuvant Online (riesgo clínico) (Cardoso F et al, 2016). De esta forma se dividieron a las pacientes en 3 grupos:

Bajo riesgo clínico/Bajo riesgo genómico en el 41% de las pacientes, que recibieron solamente hormonoterapia.

Alto riesgo clínico/Alto riesgo genómico en el 27% de las pacientes, las cuales recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia y hormonoterapia.

Grupo discordante con Alto riesgo clínico/Bajo riesgo genómico en el 23,2% y Bajo riesgo clínico/Alto riesgo genómico en el 8,8%, siendo aleatorizadas a recibir hormonoterapia o quimioterapia.

El objetivo primario del estudio era la supervivencia libre de metástasis a distancia a 5 años en el grupo de pacientes discordantes. A los 5 años las pacientes con alto riesgo clínico y bajo genómico tenían una supervivencia del 94,7% (IC95% 92,5-96,2), alcanzando el estudio su objetivo primario. Esta diferencia no era significativa entre las pacientes que recibieron quimioterapia frente a las que no. Por

tanto, el estudio MINDACT confirma la hipótesis principal de que la integración de la firma genómica permite la identificación de una cohorte de tumores RE-positivos con buen pronóstico sólo con la terapia endocrina, independientemente de un mayor estadio T y estado N1. La mayoría de tumores RE-positivo, HER2 negativo, en estadios I y II, incluyendo N1, justifican el uso del perfil genómico para una toma de decisiones óptima en cuanto a la administración del tratamiento adyuvante (Krop I et al, 2017).

Recientemente y a la luz de estos datos la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) ha recomendado el uso de MammaPrint® para pacientes con cáncer de mama, RH positivo, HER2-negativo de alto riesgo clínico para guiar las decisiones sobre la indicación o no de adyuvancia. Actualmente es la única prueba genómica que se utiliza para orientar las decisiones de tratamiento en pacientes con cáncer de mama precoz con 1-3 ganglios linfáticos afectados. De igual manera en el consenso de St. Gallen (2017), se recomienda esta prueba tanto para pacientes con ganglios linfáticos negativos como para positivos (Curigliano G et al, 2017).

1.2.3 OTROS TESTS DE APLICACIÓN CLÍNICA

Disponemos, además de una segunda generación de plataformas genómicas entre las que se encuentran Prosigna® (PAM 50) y EndoPredict®. Ambas combinan los resultados de expresión génica con parámetros clínico-patológicos con el objetivo de definir el riesgo de recaída de las pacientes. Se requiere de una selección más precisa

entre los pacientes de bajo riesgo, antes de poder recomendar un cambio generalizado en la práctica clínica. El diagnóstico molecular puede mejorar la estimación del riesgo de recaída para pacientes de manera individualizada y las técnicas de perfil genético e inmunohistoquímico pueden usarse como biomarcadores para definir mejor el tratamiento a prescribir.

El ensayo Prosigna® centrado en la firma del gen PAM 50, mide la expresión de 55 genes, 50 relacionados con el cáncer y 5 de referencia, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) en tejido incluido en parafina (FFPE). El algoritmo propuesto combina datos genómicos basados en el subtipo molecular del tumor con la información clínica correspondiente al tamaño de tumor, al índice de proliferación y al estado de afectación ganglionar. Proporcionando un resultado conocido como riesgo de recaída o risk of recurrence score (ROR) que cuantifica mediante la asignación de un número del 0 al 100 y se correlaciona con la probabilidad de recaída metastásica a 10 años (con un nivel de evidencia II). Está indicada en mujeres postmenopáusicas con estadio inicial de cáncer de mama, con receptores hormonales positivos y con 0 a 3 ganglios afectados. Se encontró que el ROR agregaba información significativa sobre los parámetros clínico-patológicos clásicos. (Parker JS et al, 2009; Prat A et al, 2013 y 2014; Filipits M et al, 2014).

EndoPredict® analiza la expresión de 12 genes, 8 relacionados con el proceso oncológico y 4 de control, mediante la técnica de RT-PCR en tejido FFPE, el cual proporciona un índice de recaída a distancia

denominado EP score. Este índice se combina con dos variables clínicas, tamaño del tumor y estado de afectación ganglionar, obteniéndose un nuevo índice denominado EPclin que aporta una clasificación más precisa en dos niveles, bajo y alto con una puntuación numérica de 0 a 15. Al igual que Prosigna® puede realizarse en laboratorios locales. Está indicada en mujeres pre y postmenopáusicas a diferencia del previo, con cáncer de mama en estadios tempranos T1-T2, HER2 negativo, con receptores hormonales positivos y de 0 a 3 ganglios afectados (Muller BM et al 2012; Brase J et al, 2013).

Además, OncotypeDx®, MammaPrint®, EndoPredict®, PAM50-ROR/Prosigna se han diseñado, o bien para establecer el pronóstico a 5 o 10 años, o bien para determinar el subtipo tumoral en este caso con PAM-50/ROR/Prosigna y BluePRint, y/o para predecir el beneficio de la quimioterapia adyuvante sobre todo con OncotypeDx® en pacientes RH+ HER2-. En general puede decirse que, aunque los genes estudiados son distintos, la información proporcionada por las diferentes plataformas es bastante concordante e independiente de la proporcionada por los factores pronósticos histopatológicos clásicos, incluyendo los receptores hormonales.

1.3 MANEJO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA PRECOZ CON RADIOTERAPIA ADYUVANTE

La radioterapia es un pilar básico en el tratamiento del cáncer de mama, aproximadamente 8 de cada 10 pacientes con este tipo de tumor se tratan en el curso evolutivo de la enfermedad con radiaciones ionizantes. Debe ajustarse a las características intrínsecas, tipo de cirugía realizada así como peculiaridades de cada paciente. Es fundamental para el facultativo especialista conocer todas las opciones y alternativas que ofrece la irradiación para el tratamiento de los diferentes estadios del cáncer de mama. La radioterapia (RT) adyuvante ha demostrado un beneficio del 19 % en la reducción de las tasas de recidiva, con lo que aumenta la supervivencia global y causa específica a los 15 años, con un beneficio del 5,4%. Por todo lo anteriormente expuestos se recomienda sistemáticamente en casi o en la totalidad de los pacientes (Darby S et al, 2011). El beneficio absoluto de la radioterapia depende del riesgo de recaída del individuo y puede variar sustancialmente según los diferentes grupos de riesgo. Pero la radioterapia no está exenta de efectos secundarios y es por ello que este riesgo puede superar el beneficio de administrarla en pacientes con muy bajo riesgo de recaída.

En las últimas décadas, se ha incrementado el uso de la radiación probablemente debido a un mayor conocimiento del proceso oncológico, referenciado en los estudios GEICAM “El Álamo” I y II de

Martín M et al 2004 y 2006 con 4.532 y 10.233 mujeres respectivamente, pasando de casi un 50% en la década de los 90 a un uso actual en torno al 80%. En parte, se debe a la mejora en la calidad de los tratamientos con los avances tecnológicos, la irradiación ganglionar tras BSGC positiva sin vaciamiento axilar que muchas veces supone más irradiaciones de los niveles ganglionares, la implementación de nuevos esquemas de hipofraccionamiento así como una mejor selección de pacientes que se beneficiarían de la irradiación parcial de la mama. Todo esto nos asegura una menor incidencia de los efectos secundarios derivados del tratamiento, así como una mejora en el índice terapéutico.

1.3.1 IRRADIACIÓN GANGLIONAR.

En cuanto a la irradiación ganglionar, estudios como NSABP B-32 (Krag DN et al, 2010), ACOSOG Z0011 (Donker M et al, 2014; Giuliano AE et al, 2017) y OTOASOR (Sávolt A et al, 2017), cuestionan la necesidad de la linfadenectomía axilar en subgrupos seleccionados de pacientes como T1, T2 con 1 o 2 ganglios centinela afectados (micro o macro-), a los cuales se les ha realizado cirugía conservadora e irradiación completa de la mama con campos tangenciales incluyendo los niveles axilares. Debido fundamentalmente a que la biopsia del ganglio centinela (GC) permite una adecuada estadificación ganglionar, así como omitir la linfadenectomía axilar en los casos con infiltración limitada a uno o dos ganglios, subsidiarios de cirugía conservadora o con baja carga tumoral (< 25.000 copias de ARNm-CK19/uL). En la era de la biopsia selectiva del ganglio centinela, las

decisiones sobre el tratamiento con radioterapia sobre todo de los volúmenes axilares tiene que hacerse con una información de estadificación menos completa, lo que nos lleva un manejo en estos casos basados en consensos (Benet et al, 2013) o en nomogramas intrahospitalarios para decidir qué volumen se debe irradiar (Piñero A et al, 2013; Rubio IT et al, 2014).

Sabemos que la irradiación ganglionar tras biopsia selectiva de ganglio centinela o vaciamiento axilar en estadios de cáncer de mama iniciales con pN0-pN1 y características de alto riesgo está recomendada. Debido a estudios como el NCIC MA20 (Whelan TJ et al, 2015) en 1.832 pacientes, con la irradiación ganglionar regional (incluyendo la mamaria interna) frente a un grupo control sin irradiación nodal. A los 10 años las tasas de supervivencia global fueron del 82,8% en el grupo de radioterapia ganglionar frente al 81,8% en el grupo control (IC95% 0,72-1,13; p=0,380), en cambio observaron beneficio en la supervivencia libre de enfermedad con tasas de 82% frente 77% (IC95% 0,61-0,94; p=0,001) y con incremento de los efectos adversos para el grupo de la irradiación ganglionar. Otros estudios han reportado beneficio de la irradiación ganglionar incluyendo la mamaria interna. El estudio de la EORTC 22922/11 (Poortmans PSH et al 2013) con la adición de irradiación ganglionar regional en más de 4.000 pacientes, 50% con irradiación de la mamaria interna y la otra mitad sin ella, reportó beneficio a los diez años en la supervivencia global y libre de enfermedad de 1,6% y un 3% respectivamente. Por todo ello, la tendencia a irradiar la mamaria interna sobre todo en pacientes con biopsia selectiva de

ganglio centinela positiva en esta cadena y con factores desfavorables como 4 o más ganglios axilares afectos y tumores en cuadrantes internos o gran tamaño tumoral, ha sido incluida en las principales guías de actuación clínica como ESMO (Senkus E et al, 2015) y NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology versión 4 en 2018.

Pero la controversia se ha suscitado en aquellas pacientes que no se les va a realizar el vaciamiento axilar por presentar poca afectación, dado que parte de los volúmenes axilares se irradian incidentalmente. De hecho, en el estudio ACOSOG Z0011, en pacientes con 1-2 GC positivos, la linfadenectomía axilar no mostró beneficio frente a la observación y la mayoría de las pacientes recibieron solo irradiación tangencial, algunas no se irradiaron y otras recibieron radioterapia ganglionar dirigida a través de un tercer campo. Existen estudios sobre el tratamiento de los ganglios linfáticos regionales en enfermedad limitada como el ensayo SENOMAC (Omission of Axillary Clearance in Breast Cancer Patients with Sentinel Node Macrometastases). Es un estudio de no inferioridad que compara la linfadenectomía axilar con la observación siendo el criterio de valoración principal el intervalo libre de recaída a cinco años. Se diferencia de ACOSOG Z0011 en que incluyen pacientes con tamaño tumoral T3 y también a pacientes mastectomizadas (Houvenaeghel G et al, 2014). Otro, es el ensayo SERC que compara la linfadenectomía axilar frente a observación en tumores de hasta 5 cm y ganglio centinela positivo, donde a diferencia de ACOSOG Z0011 no hay un límite superior para el número de ganglios centinela positivos (Houvenaeghel G et al, 2018) y el estudio está en marcha pendiente

de finalizar en 2028. Aunque existe suficiente evidencia en el subgrupo ya comentado anteriormente para la omisión de la linfadenectomía sigue siendo necesario el análisis de los factores clínico-patológicos clásicos, moleculares y genéticos para indicar la irradiación de los distintos volúmenes de tratamiento (Mamounas EP et al, 2010, 2013 y 2017). Y Ya encontramos publicaciones donde la radioterapia ganglionar puede sustituir a la linfadenectomía axilar tras biopsia selectiva de ganglio centinela positiva.

El estudio AMAROS que analizó 4.806 pacientes T1-T2-N0 y GC positivo, este ensayo de no inferioridad comparaba la irradiación de todos los niveles ganglionares frente a la linfadenectomía axilar sin irradiación posterior. Los resultados a diez años demostraron que la radioterapia axilar no era inferior a la linfadenectomía y presentaba menor morbilidad (presentado en San Antonio Breast Cancer Symposium 2018). El estudio AMAROS (Donker M et al, 2014) y OTOASOR (Sávolt Á et al, 2017) demuestran que en casos con ganglio centinela positivo se puede plantear una irradiación de los tres niveles axilares y el área supraclavicular medial en vez de una linfadenectomía con los mismos resultados de control local y menos linfedema. Pero las discrepancias son evidentes pues, en caso de pacientes con tumores T1-T2, con ganglios clínicamente negativos y presencia de micrometástasis (N1mi) en biopsia selectiva de ganglio centinela, según los resultados del ensayo IBCSG 23-01, se puede valorar obviar la irradiación ganglionar incluso si la paciente no va a recibir quimioterapia (Galimberti V et al, 2013). Sin embargo, otros autores consideran que es preciso irradiar los niveles axilares I y II

(Gebhardt B et al, 2018). Por lo tanto, desde el punto de vista del oncólogo radioterápico, el interés radica en conocer qué volumen de tratamiento ganglionar es el adecuado en este grupo de pacientes, si es necesario irradiar solamente los niveles I-II o incluir el nivel axilar III y supraclavicular o simplemente indicar una irradiación parcial de la mama si cumple además los criterios establecidos que comentaremos más adelante.

Especial mención a el ensayo OPTIMAL I de Algara M y colaboradores, siendo un estudio de no inferioridad que valora en este subgrupo de pacientes la irradiación axilar intencional de todos los niveles ganglionares versus incidental incorporando en la evaluación del estado ganglionar la denominada carga tumoral total (CTT) por OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification) en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela, actualmente en proceso y prevista finalización en 2027. La importancia de este ensayo radica en valorar una forma de adaptar la irradiación de las áreas ganglionares cuando la afectación axilar es limitada y según la cuantificación de esta carga tumoral (250-15.000 copias/uL), beneficiarse de una radiación incidental o intencional como tratamiento adyuvante.

En estos momentos dos estudios en marcha están comparando la radioterapia axilar con la linfadenectomía. El estudio POSNOC (Positive Sentinel Node: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus clearance or axillary radiotherapy) que incluye pacientes T1-T2 y 1-2 GC positivos o macrometástasis con tres brazos: no tratamiento axilar, radioterapia ganglionar o linfadenectomía axilar. El

segundo estudio es el BOOG 2013-07 que incluye tumores T1 y T2 con hasta tres GC positivos (incluida la enfermedad microscópica) comparando la radioterapia axilar con la linfadenectomía en pacientes mastectomizadas.

1.3.2 IRRADIACIÓN PARCIAL DE LA MAMA

En los últimos veinte años, han acontecido una serie de mejoras en la atención del cáncer de mama que han supuesto una reducción en las tasas de recaída local, tal como se reporta en el metaanálisis EBCTCG y publicado por Mannino M et al, 2009. Asentada ya la radioterapia como parte fundamental del tratamiento conservador del cáncer de mama, se comenzó a explorar una variante menos agresiva basándose en la teoría de que la mayor parte de las recidivas (>85%) ocurren en la zona más próxima al lecho tumoral. De tal forma que realizar un tratamiento radioterápico exclusivamente en el área circundante al tumor, podría ser suficiente para algunas pacientes es la denominada irradiación parcial acelerada de mama (APBI). Dado que evita así la repoblación de las células tumorales, así como aporta una mayor reoxigenación que implica una sensibilización del tratamiento y permite además reducir los días de terapia. Esto va a conllevar una disminución de la radiación al resto del parénquima mamario, pulmón, pared costal y piel lo cual lleva a una menor toxicidad y por otro una potencial mejor cosmesis.

Y es aquí donde aparecen los primeros conceptos de adaptación de la irradiación con esta técnica aplicada de forma exclusiva o como sobreimpresión del lecho quirúrgico o boost. Como podemos ver en la figura 4, ya nos encontramos con protocolos en irradiación parcial adaptada al riesgo para los subtipos moleculares. Por ejemplo, en pacientes Luminal A de bajo riesgo podríamos indicar una irradiación

parcial con técnica de irradiación parcial acelerada de forma exclusiva y en Luminal B o alto riesgo como HER2 positivas y triples negativas (TN) una radioterapia externa más sobreimpresión con técnica de IORT(radioterapia intraoperatoria) o braquiterapia según los factores de riesgo.

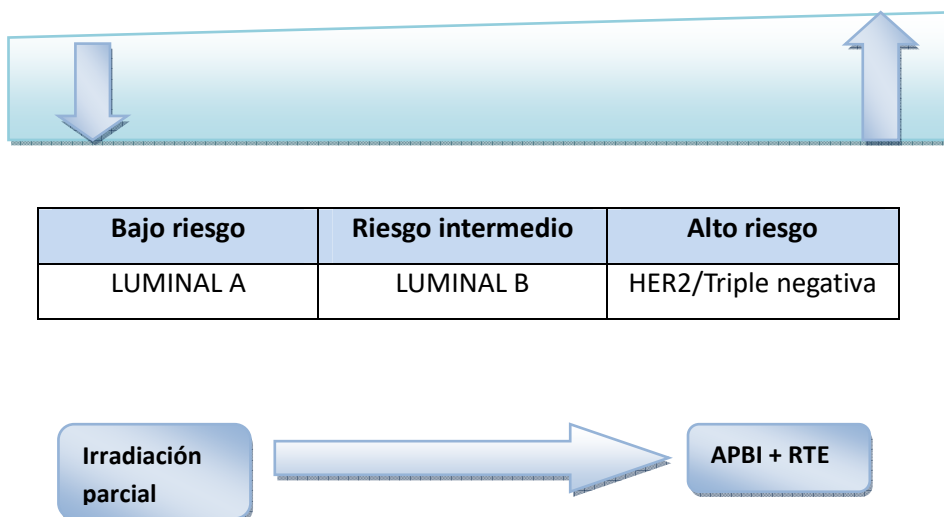


Figura 4. Radioterapia adaptada al riesgo.

Sin embargo, el papel de las plataformas no se ha afianzado aún para la indicación de la radioterapia adyuvante en ninguna de sus modalidades, así que seguimos utilizando los criterios de idoneidad según los consensos ASTRO y GEC-ESTRO, con mínimas diferencias en cuanto a sus recomendaciones (Smith DW et al, 2009; Polgár E et al, 2010; Polgár C et al, 2017) como se observa en la tabla 5.

Tabla 5. Indicaciones para la irradiación parcial de mama según ASTRO y GEC-ESTRO.

Características	Criterios ASTRO	Criterios GEC-ESTRO
Edad	≥50 años	≥50 años
Mutación BCRA1/2	Ausente	No considerado
Tamaño tumoral	≤2 cm	<3 cm
T	T1	T1-2
Márgenes	Negativos (≥2 mm)	Negativos (≥ 2mm)
Grado histológico	Cualquiera	Cualquiera
Invasión linfovascular	No permitida	No permitida
Receptores Estrógeno	Positivos	Cualquiera
Multicentricidad	No permitida	No permitida
Multifocalidad	Unifocal clínico y permitida la multicentricidad microscópica con tamaño sumando focos y parénquima sano ≤ 3 cm	Unifocal
Histología	Ca. infiltrante, ductal, mucinoso, tubular, coloide.	Ca. intraductal, ductal, lobulillar, mucinoso, tubular, medular, coloide.
Carcinoma intraductal puro	Permitido. Tis detectado en cribado, grado bajo o intermedio, tamaño ≤2,5 cm, margen de resección negativo ≥3 cm	Opcional si es CDIS de bajo grado
Extenso componente intraductal	No considerado	No permitido
Estadio ganglionar	pNO(i-, i+)	pNO
Cirugía ganglionar	BSGC o linfadenectomía	BSGC o linfadenectomía
Tratamiento neoadyuvante	No permitido	No permitido

BSGC: Biopsia selectiva de ganglio centinela; T: estadio tamaño tumoral por TNM; pNO (i-): no afectación ganglionar histológica y negativa por IHC; pNO (i-, i+): células aisladas (ITC) de tamaño no mayor de 0,2mm por H&E o por IHC (hematoxilina-eosina o por inmunohistoquímica).

Se han puesto en marcha por la publicación de múltiples estudios que analizaremos a continuación y que tratan de evaluar la eficacia APBI en términos de control local, supervivencia global y toxicidad con diferentes técnicas como:

- Radioterapia externa.
- Radioterapia intraoperatoria con diferentes dispositivos (IORT).
- Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR).

La mayor experiencia en la actualidad de APBI en fracción única a dosis altas en la cavidad de tumorectomía durante la cirugía es con radioterapia intraoperatoria (RIO), una ventaja es la mayor precisión del volumen a irradiar y es más cómodo al disminuir el número de sesiones a realizar (Reitsamer R et al, 2008). Existen diversas técnicas para realizar la irradiación intraoperatoria, como son los aceleradores lineales de electrones, los fotones de baja energía y la braquiterapia electrónica. A grandes rasgos, podríamos destacar que la mayor ventaja es que en un solo acto quirúrgico la paciente completa todo el tratamiento locorregional, sin necesidad de someterla a numerosos procedimientos invasivos. El principal inconveniente es que las pacientes son tratadas sin el informe definitivo de anatomía patológica por lo que un número no desdeñable de pacientes van a recibir un tratamiento inadecuado. La dosis prescrita se sitúa en 21 Gy como fracción única y no inferior a 10 Gy cuando se administra como boost.

Con el uso de aceleradores lineales, estos tratamientos fueron desarrollados por el grupo de Milán (Veronesi U et al 1995 y 2002), en el estudio ELIOT (Veronesi U et al, 2013) que presentaba una serie de ventajas e inconvenientes frente a otras técnicas. Este gran trabajo que incluyó a más de 1.000 pacientes donde se randomizaron a las pacientes a recibir tratamiento estándar con radioterapia externa (50 Gy a 2 Gy/fracción con dos tangenciales y una sobreimpresión de 10 Gy a 2 Gy/fracción con un campo directo de electrones al lecho tumoral) o a recibir un tratamiento con radioterapia intraoperatoria con un acelerador lineal portátil donde se administró una dosis de 21 Gy. Se incluyeron un total de 651 pacientes en el grupo experimental y 654 en el grupo control. Las pacientes incluidas debían tener entre 48 y 75 años, tumores menores de 2,5 cm y no más de 3 ganglios linfáticos con metástasis. Un 21% de las pacientes presentaron afectación de entre 1-3 ganglios linfáticos, a tener en cuenta debido a que estas pacientes quedarían fuera de las recomendaciones internacionales para recibir un tratamiento de irradiación parcial de mama actualmente. Se asumió como no inferioridad una tasa de recaídas ipsilaterales inferiores al 7,5% en 5 años. Se diferenció entre las recaídas locales (en el mismo lecho tumoral) y segundos tumores (en diferentes sitios de la misma mama). Se definieron como recaídas ipsilaterales la suma de las recaídas locales y de los segundos tumores ipsilaterales. Con una mediana de seguimiento de 5,8 años, hubo un 4,4% de recaídas ipsilaterales en grupo experimental frente a un 0,4% en el grupo control, y aunque fue menor del 7,5% estimado, la diferencia resultó estadísticamente significativa, $p= 0,001$. En cuanto a las recaídas

locales (en el mismo cuadrante, en el grupo de la RIO hubo un 2,5% frente a un 0,4% en el de radioterapia externa, $p=0,003$. A nivel regional el resultado de recaídas fue significativamente mayor de igual forma en el grupo experimental (1% frente a un 0,3%; $p= 0,003$). La supervivencia fue superponible, 96,8% en el grupo de la RIO y un 96,9% en el de la RT siendo no significativa (ns). En el análisis multivariante se encontró que las pacientes tenían el doble de riesgo de recaída ipsilateral si presentaban alguna de las siguientes características: tumores mayores de dos centímetros, presencia de 4 o más ganglios linfáticos afectos, tumores de alto grado, receptores estrogénicos negativos o tumores triple negativos. De hecho, la tasa de recidiva local en estas pacientes fue superior al 10% (el 30,9% de las pacientes presentaron alguno de estos factores de riesgo y tuvieron un 11,3% de recaídas locales frente a un 1,5% en el resto de las pacientes, $p<0,001$). En cuanto a la toxicidad, no fue bien recogida y ni siquiera se especificaba bien en el trabajo los grados de la misma. La toxicidad cutánea fue estadísticamente menor en el grupo de RIO ($p= 0,002$), en cuanto a eritema, hiperpigmentación, prurito y sequedad, pero no hubo diferencia en cuanto a fibrosis, retracción o dolor mamario. La necrosis grasa sí que fue estadísticamente mayor en el grupo de la RIO ($p= 0,004$).

Podríamos concluir de este trabajo que la técnica de irradiación intraoperatoria con electrones es factible, con una tasa baja de recaídas y con muy buen perfil de seguridad, sin embargo, tiene el inconveniente de que se realizan los tratamientos sin conocer todas

las características del tumor, por lo que un número de pacientes considerable van a recibir un tratamiento no apropiado.

En cuanto a la técnica de administración de RIO con aceleradores de fotones de baja energía, se realiza mediante un microacelerador portátil generador de rayos X de 50 Kv denominado Intrabeam. Este aparato tiene unos aplicadores esféricos de diferentes diámetros que se adaptan a la cavidad abierta quirúrgica. La dosis a administrar se sitúa en 20 Gy con la principal ventaja de que si la paciente cumple los criterios de irradiación parcial concluye el tratamiento cuando sale del quirófano, pero tampoco se dispone del informe definitivo de los márgenes. En caso de que sean positivos o existan otros factores que desaconsejen la irradiación parcial, se puede añadir posteriormente radioterapia externa sobre toda la mama (Vaidya JS et al, 2002 y 2010). El principal estudio es el ensayo TARGIT-A, donde se comparó el tratamiento con un dispositivo de irradiación intraoperatoria (Intrabeam), con rayos X de 50 Kv frente a un tratamiento estándar. En este fase III, multicéntrico, internacional, se incluyó a pacientes mayores de 45 años diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante, unifocal, $\leq 3,5$ cm, N0-1. El aplicador era esférico y se colocaba en el lecho tumoral. La dosis administrada a la superficie del lecho fue de 20 Gy. Se randomizaron a las pacientes a recibir el tratamiento experimental con radioterapia intraoperatoria (RIO) frente a radioterapia externa (45-50,4 Gy a 1,8-2 Gy/fracción) y una sobreimpresión del lecho quirúrgico (10-16 Gy a 2 Gy/fracción). 1.721 pacientes recibieron RIO frente a 1.730 que recibieron el tratamiento estándar. Hubo dos grupos, en el primero (dos tercios del total), las

pacientes fueron randomizadas antes de la cirugía (grupo prequirúrgico), y el resto tras conocer los resultados anatomopatológicos (grupo postquirúrgico). Un 15,2% de las pacientes “prequirúrgico” tuvieron que recibir radioterapia externa adicional debido a que se encontraron factores de riesgo en el análisis definitivo de anatomía patológica frente a un 3,6% del otro grupo. En el grupo postquirúrgico, fue necesario volver a abrir la cavidad para realizar el tratamiento en un segundo tiempo. En el protocolo se especificaban los siguientes factores para recomendar irradiación externa: margen menor a 1 mm, componente in situ extenso, carcinoma lobulillar infiltrante. Sin embargo, los centros podían tener en cuenta otros factores como la presencia de varios ganglios afectos o la invasión linfovascular. Las tasas de complicaciones postquirúrgicas fueron similares exceptuando la formación de seroma que precisó más de tres aspiraciones y fue mayor en el grupo TARGIT (Vaidya JS et al, 2014; Vaidya JS et al, 2016). La toxicidad G3 (RTOG) fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento estándar. En cuanto a los resultados oncológicos, el número de recaídas axilares fue similar: 8 en el grupo experimental frente a 6 en el grupo control ($p= 0,609$). Sin embargo, aunque el control local fue alto en ambos grupos, fue menor en el grupo experimental, constatándose 23 recaídas locales en el grupo TARGIT frente a 11 en el grupo control ($p=0,042$). Cabe destacar que el número de pacientes fallecidas fue similar en ambos grupos: 37 en el grupo experimental y 51 en el grupo control ($p= 0,099$). Al analizar las muertes por otras causas diferentes al cáncer de mama, se vio que en el grupo control hubo significativamente más muertes (35

frente a 17; $p= 0,008$), aunque los autores refieren que se necesita más seguimiento para corroborar y esclarecer las posibles causas de este hecho parece que se debió sobre todo por eventos cardíacos y segundos tumores. Se hizo un análisis posterior del resultado cosmético y de la calidad de vida de ambos grupos, con una mejor cosmesis (excelente/buena en un 90% en el grupo TARGIT frente un 68,4% en el grupo control; $p= 0,042$) y una mayor calidad de vida ($p=0,042$) a favor del grupo experimental con braquiterapia.

También se administra la RIO con braquiterapia electrónica, en una unidad convencional de alta tasa, pero en lugar de contener una fuente radiactiva dispone de un tubo de rayos X de 50 Kv miniaturizado que se desplaza por el interior de la cavidad que se quiere irradiar. La experiencia con este tipo de dispositivos no es tan amplia como con los anteriores.

Tras múltiples estudios fase II, y algunos fase III como el presentado por Polgár C et al, 2013 y en 2017 se han publicado dos estudios aleatorios con adecuado tamaño de la muestra, que demuestran que la irradiación parcial es equivalente a irradiar todo el volumen mamario en grupos seleccionados de bajo riesgo, con nivel de evidencia IA. El primero, publicado por Strnad V et al, 2016 con 1.184 pacientes, con técnica de braquiterapia intersticial multicatéter. Demostró que APBI no era inferior respecto a una radioterapia externa de toda la mama más la sobreimpresión hasta 60Gy, con tasas de recaída a 5 años del 1,4% y con menores efectos secundarios cutáneos. Las recomendaciones para esta técnica se han revisado recientemente por Strnad V et al, 2018. El segundo estudio de APBI

presentado por Coles CE et al, 2017 ha sido con técnicas de irradiación externa, es decir irradiando con fotones el área del lecho quirúrgico con un margen de seguridad, pero no irradiando todo el volumen mamario. El estudio IMPORT-LOW, con más de 2.000 pacientes, ha demostrado que un hipofraccionamiento de 15 sesiones en tres semanas hasta 40 Gy en lecho con margen equivale a la irradiación de toda la glándula con un 1 % de recaídas a 5 años. Esto permite que la implantación de APBI con fotones sea más asequible en los servicios de Oncología Radioterápica pues la braquiterapia es una técnica no presente en muchos centros y además es operador-dependiente, por lo que requiere una curva de aprendizaje. Estamos a la espera de definir protocolos de irradiación externa parcial en menos de 15 sesiones, dada la evidencia de resultados preliminares como estudio RAPID trial (Accelerated Partial Breast Irradiation trial) publicado por Whelan et al, 2018 con dos fracciones por día hasta un total de 10 fracciones en cinco días, con resultados de control local similar pero con mayor incidencia de toxicidad cutánea tardía G2-G3. Pero sin duda queda demostrado que hay un grupo de pacientes de cáncer de mama de bajo riesgo que pueden tratarse de forma satisfactoria irradiando un área menor y no toda la glándula mamaria.

Es necesario realizar una selección adecuada para ello y el conocimiento de todos estos factores de riesgo y de herramientas que determinen el mismo pueden ser de gran utilidad para adaptar los tratamientos radioterápicos.

1.3.3 ESQUEMAS HIPOFRACCIONADOS

En cuanto a los esquemas empleados hemos pasado de un fraccionamiento convencional a 2 Gy a esquemas hipofraccionados de 2,67Gy, los cuales no solo nos han permitido reducir la lista de espera de las unidades de tratamiento, sino mejorar la calidad de vida de los pacientes, dado que se limitan los desplazamientos. Hoy en día se considera práctica clínica habitual tras los resultados de los trabajos como START-A-B (Whelan T et al 2002; Munshi A et al, 2007; Bentzen SM et al, 2008; Yarnold J et al, 2011; Haviland et al, 2013; Wang et al, 2019).

Desde hace varios años, hemos comenzado a emplear los esquemas de hipofraccionamiento semanal en pacientes ancianas o con comorbilidades graves. Se administran 5-6 sesiones de 5-7Gy una vez a la semana. Estos esquemas reportan un buen control a expensas de un resultado estético inferior pero aceptable (Algara M et al, 1999; Rodríguez N et al, 2005). Más recientemente con los resultados de ensayo clínico aleatorizado FAST, donde se comparaba el esquema convencional frente al hipofraccionamiento semanal en un subgrupo de bajo riesgo y mayores de 50 años. Los esquemas empleados fueron el clásico convencional de 50 Gy en 25 sesiones a 2Gy/día, 5 veces a la semana sobre toda la mama frente a dosis de 28,5Gy, en 5 fracciones de 5,7 Gy un día a la semana y con 30 Gy en 5 fracciones de 6 Gy un día a la semana (Brunt AM et al, 2018). Tras 10 años de seguimiento, la toxicidad tardía ha sido leve a moderada en los tres grupos, aunque algo peor en el fraccionamiento de 6 Gy con tasas a 3 años de efectos adversos moderados y marcados del 17,3% (IC95%

13,3-22,3; $p < 0,001$) frente al esquema convencional. La tasa global de recidiva locorregional en la serie ha sido baja (0,5%) y sin diferencias significativas entre grupos, así como tampoco en supervivencia global.

Recientemente, se han publicado resultados a 5 años de hipofraccionamientos extremos (FAST-Foward), en 5 días consecutivos durante una semana, hasta alcanzar una dosis de 26Gy y 27Gy, con buen control local y toxicidades similares sobre todo con la dosis de 26Gy, comparando con el hipofraccionamiento canadiense de 2,67Gy (Brunt AM et al, 2020).

De hecho, en las guías de actuación clínica, como el Consenso St Gallen revisado en 2019 ya se presentó que dados los altos niveles de evidencia de seguridad y eficacia a largo plazo, los esquemas hipofraccionados eran un estándar apropiado para la mayoría de las pacientes, especialmente aquellas mayores de 50 años. Y la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) en 2018 también aceptó el uso del hipofraccionamiento no solo en la mama sino también en pared torácica, áreas ganglionares e incluso en pacientes que han recibido con anterioridad QT neoadyuvante o con factores de riesgo adversos (Bentzen SN et al, 2018).

Además, en dichas recomendaciones, se realizaban ciertas consideraciones con respecto a la irradiación parcial, siendo una opción para mujeres que cumplan los criterios de idoneidad de bajo riesgo propuestos por las guías clínicas de la ASTRO/ESTRO. Para las mujeres con riesgo clínico intermedio o superior, se recomendó la

irradiación de toda la glándula mamaria (Goldhirsch A et al, 2013; Coates AS et al, 2015), sin grandes cambios con respecto a este tema desde 2019.

Con respecto a la sobreimpresión (boost) del lecho tumoral la recomendación era que podía omitirse en pacientes de edad avanzada (> 60 años), con tumores de bajo grado y / o biología tumoral favorable, tratadas con hormonoterapia adyuvante (Baterlink H et al, 2007 y 2015).

Se recomendó la irradiación de las áreas ganglionares en pacientes con pN1a (1 a 3 ganglios positivos) y características clínicas adversas incluyendo la edad temprana (\leq 40 años), biología desfavorable (expresión de receptores de estrógenos bajos o negativos, triple negativo, HER2 positivo, Luminal B, alto grado y extensa invasión linfovascular, así como en aquellas con más de cuatro ganglios afectados). Para las mujeres pN1 de bajo riesgo, los beneficios potenciales de la irradiación de las cadenas ganglionares deben suspenderse teniendo en cuenta los riesgos de toxicidad, incluyendo neumonitis y linfedema.

La irradiación de la pared torácica tras mastectomía se indica en pacientes con 4 o más ganglios linfáticos positivos y / o tumores pT3. Es en el grupo de tumores pN1 donde el uso de la irradiación post-mastectomía debe suspenderse frente a los riesgos de toxicidad, incluyendo el aumento de las complicaciones después de la

reconstrucción mamaria y ofrecerse en triples negativas tal como se referencia en las guías de consenso.

Por tanto, las recomendaciones en la irradiación mamaria estadio precoz vienen referenciadas en trabajos por Senkus et al, 2015 en ESMO Clinical Practice Guidelines (Sociedad Europea de Oncología Médica), Polgár C et al, 2010 con las recomendaciones en braquiterapia según CEC-ESTRO (Grupo Europeo de Curiterapita), Samper-Ots PM et al, 2012 con el Consenso de braquiterapia en cáncer de mama del grupo español de Braquiterapia, así como por Correa et al, 2017 con el Consenso y actualizaciones clínicas según ASTRO (American Society for Radiation Oncology). También por Strnad V et al, 2018 con las recomendaciones GEC-ESTRO para braquiterapia intersticial en cáncer de mama, así como las guías NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology versión 4. 2020.

De hecho, en los últimos años ha habido un progreso notable en la comprensión del conocimiento en biología molecular y radiobiología tanto en estadio inicial como avanzado. En la última conferencia St Gallen 2019 (Burstein HJ et al, 2019) se ha centrado en la toma de decisiones individualizadas en estadios precoces y la estimación de la magnitud del beneficio clínico de los tratamientos e intervenciones específicas recomendadas tal como se aprecia en la tabla 6.

Tabla 6. Recomendaciones RT adyuvante locorregional según St. Gallen 2017 y 2019.

RT adyuvante	Recomendación 2017	Recomendación 2019
Hipofraccionamiento	Siempre que sea posible y en <60, pared torácica, áreas ganglionares, G3.	Preferida por la mayoría de las pacientes.
Irradiación parcial	Sí según ASTRO/ESTRO en bajo riesgo con HT adyuvante.	Recomendaciones 2017.
Boost	Omitir en ≥ 60 años, bajo grado ó perfil biológico favorable.	En el resto sí boost.
RT postmastectomía	Valorar no indicación si pT1, pT2, N0; N1a: 1-3 gl, evitar con perfil biológico favorable.	Realizar en pT3 o ≥ 4 ganglios afectados. Ofrecer RT en N1a y TN. Mismos criterios de no indicación según 2017.
Irradiación ganglionar	No RT en N1a (1-3) tras LA en ausencia de factores clínicos adversos.	Sí, en N1 con factores adversos (<40 años, RE- ó débiles, TN, HER2+, ILV, luminal B, con enfermedad residual).
Omisión RT		Estadio I, ≥ 80 años, luminal A.

Boost: sobreimpresión en lecho quirúrgico; RT: radioterapia; ILV: invasión linfovascular; G3: grado histológico indiferenciado; N1a: afectación de 1 a 3 ganglios afectados; HT: hormonoterapia; TN: triple negativa; LA: linfadenectomía axilar; RE-: receptores de estrógeno negativos.

1.3.4 OMISIÓN DE LA RADIOTERAPIA EN SUBGRUPOS SELECCIONADOS

En la actualidad, la oncología necesita del conocimiento de los factores pronósticos y predictivos para estimar las posibilidades de recaída y respuesta al tratamiento, así como la supervivencia esperada. Para así escoger de forma más precisa el tratamiento, porque evitaremos tanto el infra como sobret ratamiento, acercándonos cada día más a una medicina individualizada y de precisión.

A pesar de los avances en las técnicas de irradiación mamaria, que permiten una mejor conformación del volumen de tratamiento, se suceden efectos agudos y tardíos, estos últimos son lo que pueden comprometer en mayor medida la calidad de vida de los pacientes. Múltiples trabajos han determinado la toxicidad cardíaca en función de las dosis medias recibidas en el corazón con radiaciones (Darby S et al 2005; Hooning MJ et al, 2007; Whelan TJ et al, 2015; Poortmans PM et al, 2015; Taylor C W et al, 2015; Pierce LJ et al, 2017). El riesgo de toxicidad cardíaca inducida por la radiación aumenta considerablemente en pacientes con factores de riesgo cardíaco preexistentes, sobre todo la tasa de eventos coronarios con dosis medias cardíacas de 7,4Gy (Darby SC et al, 2013). Además, las nuevas tecnologías pueden minimizar el riesgo cardíaco y mejorar la eficacia de la irradiación, pero disponemos de estudios como Chang JS et al, 2016 y Dess R et al, 2017, con corto seguimiento para observar el efecto cardíaco. Los resultados disponibles con técnicas de intensidad

modulada como VMAT e IMRT consiguen muy buenas conformaciones sobre la glándula mamaria pero no parecen tener más impacto para evitar dosis sobre el corazón en casos de anatomía común, sí podrían ser útiles para casos de anatomías complejas.

Un metaanálisis con más de 700.000 participantes mostró que la irradiación mamaria se asoció significativamente con un riesgo adicional de una segunda neoplasia, destacando el cáncer de pulmón sobre todo en mujeres fumadoras (RR 1,6; IC95% 1,36-2,01) y el segundo más frecuente fue el de esófago (RR 2,17; IC95% 1,11-4,25) en publicaciones como Grantzau T et al, 2015 y Taylor C et al, 2017. Por lo que se debería ponderar entre el beneficio de la irradiación y el riesgo de toxicidad, dado que además se suman toxicidades de otros tratamientos secuenciales con quimioterapia o concomitantes con hormonoterapia.

Varios estudios en mujeres con carcinoma de mama estadio precoz al comparar tratamiento con hormonoterapia con o sin radioterapia (RT), han mostrado tasas de control local significativamente mejoradas en el grupo que recibieron radioterapia (Fyles AW et al, 2004; Potter R et al, 2007; Hughes KS et al, 2004; Blamey RW et al, 2013; Kunkler IH et al, 2015).

El ensayo CALGB 9943 randomizó a 636 pacientes mayores de 70 años, estadio I, RE positivos tras cirugía conservadora a recibir tamoxifeno (TAM) más RT frente TAM exclusivo. Observaron que la RT no mejoraba la supervivencia global ni libre de enfermedad a 5 años, aunque sí presentaba una mejoría significativa en la tasa libre de

recaída local (RL); $p < 0,001$. Las tasas de recurrencia local fueron del 1% (IC95% 0-2%) en pacientes irradiadas frente al 4% (IC95% 2-7%) en las que no la recibieron (Hughes KS et al, 2004). Un análisis a 10 años no mostró diferencias ni en la supervivencia global ni en las muertes específicas por cáncer de mama al comparar radioterapia frente a no irradiación y tampoco diferencias en las tasas de recaída local (2% frente al 9%) (Hughes KS et al, 2013).

Sin embargo, tras estos resultados no se aplica en la práctica clínica asistencial la omisión de la radioterapia en grupos seleccionados de bajo riesgo, T1 y luminal A (Giordano SH et al, 2012) dado que algunos autores consideran que en el cáncer de mama existe un intervalo largo entre el inicio de la recurrencia y la mortalidad por la misma. Se requiere de un seguimiento más prolongado y además sin olvidar que los pacientes prefieren ser irradiadas para minimizar el riesgo de recaída local, a pesar de la falta de beneficio en la supervivencia (Soulos PR et al, 2012; Courdi A et al, 2013).

Trabajos como Huges KS et al, 2013 entre 1994 y 1999, en 636 pacientes en el ensayo CALGB 9343, con cáncer de mama, ≥ 70 años, T1, N0, ER+, randomizaron a radioterapia más tamoxifeno frente tamoxifeno tras cirugía conservadora. Tras un seguimiento medio de 13 años, a los 10 años la supervivencia global fue de 67% (IC95% 62% a 72%) para el grupo con RT+TAM frente 66% (IC95% 61% a 71%) para el grupo con tamoxifeno. No encontraron diferencias en cuanto a supervivencia global, libre de metástasis ni causa específica, aunque sí una mejoría en las tasas de RL. Según los expertos no impactaba en

la supervivencia dado que éstas eran rescatables. Resultados similares fueron reportados por Fei-Fei L et al, 2015 en 501 mujeres, pacientes postmenopáusicas, T1-T2 y ganglios negativos, luminal A, B y subgrupo de alto riesgo como HER2 positivo y triple negativo. Fueron aleatorizados a tratamiento con tamoxifeno con o sin radiación tras la cirugía conservadora. El estudio mostró que los subtipos moleculares por inmunohistoquímica fueron pronósticos para la recaída local pero no predictivos del beneficio de la irradiación.

Estudios como PRIME II asignó al azar a 1.326 mujeres mayores de 65 años, con RE positivos, tamaño tumoral menor o igual a 3 cm, pN0 a recibir tras cirugía conservadora, hormonoterapia con o sin radioterapia (Kunkler IH et al, 2015). Los resultados fueron similares al estudio CALGB en cuanto a las tasas de recaída local (RL) a 5 años y además el estudio mostró que las recaídas locales se podían rescatar sin aumentar el riesgo de progresión en ambos grupos. En un análisis de subgrupos, los pacientes con RE positivos que recibieron hormonoterapia y radioterapia obtuvieron ganancia absoluta de 2,4% en la recaída locorregional frente a los que solamente recibían hormonoterapia. La recaída local con radioterapia fue del 0,8% (IC95% 0,3-1,9) frente 3,2% (IC95% 2,1-5,2) sin irradiación. Además, en un análisis de subgrupos del estudio anterior realizado por Fyles AW et al, 2004 en 611 pacientes con características similares T1 y RE positivos, mostró una reducción de las tasas de RL con irradiación frente a tamoxifeno exclusivamente (0.4% vs 5.9%); $p < 0,001$. Liu FF et al, 2015 analizó el subtipo molecular en la población de Fyles y encontró bajas tasas de recaída en las pacientes luminal A. Las publicaciones

sugieren que existe un subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo de RL, en los que posiblemente un mejor conocimiento o selección de los factores clínico-patológicos, permitiría obviar el tratamiento adyuvante, pero debemos de realizar estudios que confirmen las suposiciones, antes de incluirlos como parte de la clínica habitual.

Estas conclusiones están presentes en el ensayo clínico aleatorizado sueco, publicado por Sjöström M et al, 2017 en 1.003 pacientes del Grupo de cáncer de mama (CM 91) entre 1991 y 1997 en estadios I y II, sin afectación axilar, aleatorizados a recibir radioterapia tras cirugía conservado o no. La radioterapia redujo la incidencia acumulada de recaída local en tumores luminal A (19% versus 9%; $p=0,001$), en luminal B (24% versus 8%; $p<0,001$), tumores triple negativos (15% versus 19%; $p=0,008$), pero no en HER2 positivas. No tuvo ningún efecto sobre la recaída a distancia ni muerte por otra causa. Siendo los tumores HER2 positivo más radiorresistentes y los triples negativos sí tuvieron repercusión en la recaída sistémica. En las pacientes lumbales el efecto de la radioterapia fue excelente sobre todo en luminal A.

Otras publicaciones, en términos de los perfiles de expresión genética y la recurrencia locorregional para evaluar el impacto de omitir la radioterapia, como Turashvili G et al, 2018 en 1.396 pacientes con cáncer de mama de bajo riesgo de recurrencia, hormonosensibles y edad media 57 años (rango 22-90), analizaron grupos que recibieron radioterapia tras cirugía conservadora o mastectomía más hormonoterapia y otros sin radioterapia tras mastectomía y

hormonoterapia. La omisión de la misma se asoció con una razón de riesgo global ajustada de 2,59 (IC 95% 1,38-4,89; $p=0,003$) para el intervalo libre de recurrencia. Observaron que los beneficios de la radioterapia variaban entre los subgrupos con menores tasas de intervalo libre de recurrencia, en mujeres de edad avanzada, estado hormonal positivo y puntuaciones OncotypeDx® menores de 18. En los grupos por RS muy bajo (<11-18), el riesgo de recaída local fue del 0,9% para el grupo que recibía radioterapia frente 0,7% solo con hormonoterapia. La omisión de la radioterapia en pacientes hormonosensibles y de bajo riesgo con $RS \leq 18$ de recurrencia puede aumentar de forma modesta las tasas de eventos de recaída locorregional pero no las tasas de recaída a distancia ni afectar a la supervivencia por los motivos ya comentados previamente.

Y también en pacientes con cirugía radical, al analizar el uso de la plataforma OncotypeDx® para predecir el beneficio de la irradiación postmastectomía, las conclusiones son similares. Zhang WW et al, 2019 evaluaron en 1.571 pacientes, T1-T2, N1mi, ER-positivos, HER2neu negativo, la recaída locorregional y la supervivencia global según el RS score (<18, 18-30 y >30). El estudio concluye que la plataforma no es una herramienta adecuada para predecir el beneficio de la irradiación tras la postmastectomía, debe realizarse una evaluación individualizada en la que se analice la presencia o ausencia de factores clínico-patológicos conocidos. La decisión de omitir la irradiación debe ser discutida en relación al riesgo beneficio y se deben incluir factores clínico-patológicos tales como edad menor de 40 años, márgenes quirúrgicos afectados o próximos, grado

histológico alto, tamaño tumoral mayor de 5 cm, afectación ganglionar, subtipo molecular como el triple negativo y el tratamiento quirúrgico.

En torno a estos estudios, varios ensayos prospectivos exploran la reducción de la irradiación, como son PRIMETIME (Kirwan CC et al, 2016), LUMINA (NCT01791829), IDEA (NCT02400190) y PRECISION (NCT02400190) con el objetivo de generar evidencia que respalde la reducción de la RT adyuvante cuyas características se pueden apreciar en la tabla 7.

Al analizar estos ensayos, PRIMETIME, es un estudio de cohorte prospectiva, multicéntrico que utiliza biomarcadores inmunohistoquímicos con información clínica (IHC4+ C), con el objetivo de estratificar el riesgo en un grupo de muy buen pronóstico y evaluar si la radioterapia puede evitarse de manera segura en estas pacientes con un riesgo tan bajo de recaída local que la ganancia absoluta potencial de la irradiación no supera los riesgos establecidos asociados a la radioterapia mamaria (Kirwan CC et al, 2016). LUMINA evalúa el riesgo de recurrencia local ipsilateral, tras cirugía conservadora más hormonoterapia con o sin radioterapia en pacientes Luminal A por IHC, incluyendo receptores hormonales (RE y RP), HER2 y el Ki67. IDEA utiliza como único biomarcador de selección el test OncotypeDx® y excluye a pacientes mayores de 69 años. PRECISION utiliza PAM50 como biomarcador y excluye a pacientes mayores de 75 años, dado que este subgrupo presenta

comorbilidades que pueden interferir en la monitorización y la evaluación.

El desafío es determinar si podemos estratificar con precisión atendiendo al riesgo de las pacientes con estadio inicial de cáncer de mama, para poder así evitar la toxicidad derivada de los tratamientos adyuvantes sin perder el control evolutivo de la enfermedad. Tal como viene reflejado en la revisión sobre la de-escalada de la radioterapia en CM tras cirugía conservadora y en pacientes de bajo riesgo presentada por Franco P et al, 2018. Donde concluye la necesidad de una adecuada selección de este subgrupo de pacientes de buen pronóstico para la indicación de esquema hipofraccionados, o de reducción de los volúmenes con irradiaciones parciales o incluso de la omisión de la irradiación. Siendo importante el estudio de modelos biológicos y moleculares de riesgo para la mejor decisión terapéutica.

Tabla 7. Estudios dirigidos por biomarcadores para omisión de la radioterapia.

Estudio (fecha apertura)	País de origen	Diseño	Edad(a)	N (pd)	Márgenes	Cirugía y estadio axilar	Criterios de inclusión (T1, G1-2, N0 ER/PR+/HER2-)	Biomarcador	Resultados (RLI)
PRIMETIME (2017)	Reino Unido	Caso-cohorta	≥60	1500	≥1mm	BCS+SLNB	SI	Ki67 por IHC4+C	≤4% a 5 años
LUMINA (2013)	Canadá	Cohorte prospectiva	>55	500	≥1mm	BCS+SLNB o AD	SI	IHC	<5% a 5 años <10% a 10 años
IDEA (2015)	Estados Unidos	Observacional	50-59	200	≥2 mm	BCS+SLNB o AD	También G3	OncotypeDx® RS≤18	<5% a 5 años
PRECISION (2016)	Estados Unidos	Fase II	50-75	690	Márgenes negativos (sin tinta en el tumor)	BCS+SLNB o AD	SI	PAM-50	≤4% a 5 años
EXPERT (2018)	Aus-NZ	Fase III randomizado controlado	≥50	1170	Bajo riesgo	BCS+SLNB	SI	Prosigna	≤5% a 5 años

Edad (a): años; ER+: Receptor de estrógenos positivo; PR+: receptor de progesterona positivo; HER2-: HER2-neu negativo; Aus-NZ: Australia y Nueva Zelanda; RS: puntuación recurrencia; IHC4 +C: IHC4 + factores clínicos; RLI: recaída local ipsilateral; N(Pd): número de pacientes requeridos en el estudio; BSC: cirugía conservadora;

SLNB: biopsia ganglio centinela; AD: vaciamiento axilar.

1.4 IMPACTO EN LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DEL RIESGO

El vertiginoso desarrollo que han experimentado las pruebas genómicas en esta última década supera la capacidad del especialista para valorar la utilidad de cada uno de los test en la práctica clínica. En el año 2012 el grupo IMPACKT (Improving care and knowledge through translational research in breast cancer) publicó una serie de recomendaciones dirigidas a mejorar el uso de las pruebas genómicas como herramientas pronósticas en el manejo del cáncer de mama. En primer lugar, establecieron la necesidad de elaborar modelos que integren los parámetros clínico-patológicos clásicos junto con los resultados de los test genómicos. También remarcaron que la utilidad clínica de estas pruebas debe establecerse en el marco de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados. Por último, insistieron en la importancia de elaborar registros de pacientes a las que se les realice una prueba genómica para disponer de un gran big data que nos permita extraer o inferir conclusiones. (Azim HA et al, 2013).

En la era de la Medicina personalizada necesitamos de herramientas más minuciosas que identifiquen con mayor exactitud el riesgo de recaída, así como el beneficio de los tratamientos adyuvantes. Los perfiles de expresión génica logran identificar subtipos moleculares que difieren de la caracterización histopatológica tradicional. En la actualidad se distinguen al menos, cuatro subtipos moleculares

(luminal A, luminal B, HER2-enriquecido y Basal-like) que difieren en cuanto a su incidencia, pronóstico y respuesta al tratamiento. Las firmas genómicas complementan los datos clínico-patológicos e implementan esta información molecular en la práctica clínica. Y esto ha supuesto una gran revolución en el campo de la Oncología, en un intento de favorecer la aplicación clínica real de los perfiles moleculares del cáncer de mama, donde se han desarrollado las plataformas genómicas.

Tal como hemos comentado anteriormente, la identificación de los diferentes subtipos ha demostrado tener una clara importancia terapéutica y es conocido que, los tumores luminal A son los que presentan mejor pronóstico, mientras que los tumores triple negativo/basal-like son los más agresivos ya que reportan tasas de recurrencia superiores y de manera más precoz que el resto de subtipos. Esta clasificación de subtipos intrínsecos ha determinado las indicaciones del tratamiento complementario en cáncer de mama estadio inicial. Se ha visto que la diseminación de la enfermedad se relaciona con el estado de los receptores hormonales positivos (RH+) con localizaciones metastásicas características, como son hueso, tejidos blandos, pleura y pulmón. En cambio, las pacientes con tumores RH negativos tienen mayor tendencia a metastatizar en sistema nervioso central e hígado, localizaciones que se asocian a una menor supervivencia. Por todo lo anteriormente expuesto, surgió la necesidad de discriminar mejor en la descripción entre Luminal A y B.

Las conferencias de consenso de St. Gallen 2013-2017 han propuesto sucesivamente distintas clasificaciones basadas en la determinación inmunohistoquímica de RE, RP, Ki67 y HER2 (Goldhirsch A et al, 2013; Maisonneuve P et al, 2014; Coates AS et al, 2015; Gnant Meta al, 2017). Se analizaron los genes más sobreexpresados en tumores luminal A frente a luminal B y se encontró que el gen de receptor de progesterona, no el de estrógenos, presentaba una utilidad clave en la práctica clínica. Además, los autores validaron, dentro de la definición de luminal A por inmunohistoquímica, (RH+/HER2-/Ki67<14%), un punto de corte de células positivas para el RP del 20% o superior. De esta forma se propuso una definición inmunohistoquímica del subtipo luminal basada en 4 parámetros RE+/HER2-/Ki67<14%/RP>20%. Esta definición se incorporó en el consenso de tratamiento adyuvante sistémico de St. Gallen (Goldhirsch A et al, 2013). Finalmente, en aras de una mayor simplicidad y reproducibilidad, dos años más tarde el mismo consenso aceptó un dintel de Ki67 del 20% para distinguir entre ambos subtipos luminales (Coates AS et al, 2015). En la conferencia de St. Gallen 2017, el panel de expertos consideró que esta clasificación IHQ reflejaba la biología de los tumores y que la expresión de RE y RP junto con Ki67 elevado, ayudaba a diferenciar entre tumores luminal A y B. Además, los expertos de St Gallen 2017 respecto a la expresión de RE>1% también lo consideraron como positivo aunque los valores de 1-9% creaban controversia ya que eran un grupo reducido de pacientes, que no estaba bien representado en los estudios clínicos y que parecían presentar mal pronóstico, similar a los tumores con receptores negativos (RH-). Por otro lado, seguían

planteándose dudas en cuanto el punto de corte en la determinación de Ki67. El 79% de los expertos apoyaban que un Ki67 con porcentaje elevado permitiría distinguir entre un luminal A y un luminal B. Además, la mayoría consideraban que, para establecer una correcta diferenciación entre ambos subtipos, era necesario utilizar las plataformas génicas comerciales disponibles como Breast Cancer Index, EndoPredict® (EPclin), MammaPrint®, OncotypeDx®, y Prosigna. (Morigi C et al, 2017).

La clasificación aceptada en la actualidad se muestra en la siguiente tabla 8.

1/ Luminal A-like: Carcinoma de mama RE+/HER2- con Ki67<14% o con expresión intermedia de Ki67 (14% a 19%) cuando la expresión de RP es alta (>20%).

2/ Luminal B-like (HER2 negativo): Carcinomas de mama RE+/HER2- con Ki67<20% o con expresión intermedia de Ki67 (14% a 19%) cuando no hay expresión de RP o ésta es baja (<20%).

3/ Luminal B-like (HER2 positivo): Carcinoma de mama RE+ y HER2+ que expresa cualquier proporción de RP y Ki67.

4/ HER2-positivo (no luminal): Carcinoma de mama HER2+, que no expresa RE ni RP, independientemente del valor del Ki67.

5/ Triple negativo (ductal): Carcinoma de mama que no expresa RE, RP ni HER2, independientemente del valor de Ki67.

Tabla 8. Subtipos intrínsecos (St Gallen 2017).

Subtipo IHQ/FISH	Subtipo intrínseco
RE+/HER2-/Ki67<14%RP>20%	Luminal A
RE+/HEER2-/Ki67<14%RP<20%	Luminal B
RH+/HER2-/Ki67>14%	Luminal B
RH+/HER2+	Luminal B
RH-/HER2+	HER2positivo
RH-/HER2-	Basal-like•

RE+: receptores de estrógeno positivos; Her2 negativo; RP: receptores de progesterona; •Triple negativo Negativos: RE-, RP-, HER2-.

1.4.1 TRATAMIENTO SISTÉMICO EN ESTADIO I-II, RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS Y HER2 NEGATIVO

Todo esto nos va llevando a un tratamiento cada vez más adaptado gracias a la integración de la información clínica, patológica y biomolecular, la cual nos ha permitido decidir en estadio I-II, RH positivos y HER2 negativo de la 8ª clasificación TNM, si administramos quimioterapia u hormonoterapia en función de la biología molecular y los test genéticos (Györffy B et al, 2015; Krop I et al, 2017; Curigliano G et al, 2017). Actualmente las indicaciones en el uso de las plataformas genómicas se resumen a continuación según las principales recomendaciones (Curigliano G et al, 2017).

No existe ninguna indicación de realizar los tests en casos clínicos de bajo riesgo, pT1a/b, grado histológico 1, RE alto, N0 o similares en que la quimioterapia no se indicaría, éstas solo recibirían tratamiento hormonal. Además, las firmas genéticas más usadas en el grupo de pacientes N0, para ayudar a decidir el tipo de tratamiento adyuvante son: OncotypeDx®, MammaPrint®, PAM50 ROR®, EpClin® y Breast Cancer Index®. Todas estas firmas son válidas para identificar las pacientes de bajo riesgo, con un excelente pronóstico y evitarse la quimioterapia adyuvante (QTA).

Las plataformas pueden mejorar la valoración pronóstica en pacientes con ganglios positivos pero no hay un consenso unánime respecto a su uso para tomar decisiones de tratamiento con quimioterapia adyuvante. De hecho, sabemos que los tumores de bajo riesgo y

afectación limitada ganglionar parecen tener un buen pronóstico con o sin quimioterapia. Tampoco se recomienda su uso para establecer un tratamiento hormonal prolongado. El uso rutinario de los tests genéticos en pacientes RE positivos, no está recomendado en pacientes que no son candidatas a QTA debido a su estadio o riesgo tumoral, a las comorbilidades del paciente o en pacientes en estadio III que necesitan quimioterapia.

Las pacientes con tumores de 1 a 3 cm, NO-3 y Ki67 intermedio, son el grupo donde las firmas genéticas son más valiosas, pero no deben ser el único factor para tomar la decisión de proceder o evitar la QTA. No debemos olvidar que los factores patológicos tradicionales siguen estableciendo indicaciones relativas para la quimioterapia adyuvante, incluyendo los ganglios positivos, la invasión linfovascular extensa, Ki-67 elevado y la baja expresión de los receptores hormonales junto con las firmas genéticas. La edad joven, per se, no se considera como un único indicador para administrar QTA, dada la creciente apreciación de la biología del tumor en todas las edades y la introducción de la doble inhibición hormonal con la supresión ovárica seguida de Tamoxifeno/inhibidores de la aromatasa (TAM/IA) (Gnant M et al, 2017).

Actualmente los expertos están en contra de la QTA en mujeres con cánceres estadio I o II, luminal A (fuertemente ER y PR positivo, HER2negativo, bajo grado y bajos marcadores de proliferación), especialmente cuando las firmas genéticas predijeron la falta de beneficios para la QT. Tampoco se recomienda en mujeres con

tumores luminal B con riesgo genético bajo (en las firmas de 21 genes y 70 genes) y con afectación ganglionar limitada.

Se recomienda el uso de las estas firmas para valorar el uso de QTA en T1-T3 N0, N1 (1 a 3 ganglios positivos). En el estudio TAILORx las mujeres con RS menor o igual a 25 no se beneficiaron de QTA, pero en el grupo de las premenopáusicas sí se mostró beneficio con un RS entre 21 y 25 (Sparano JA et al, 2018). En los casos de riesgo genético intermedio o alto, se recomienda la QTA en los cánceres luminal B y/o ganglios positivos. El esquema de QT estándar se basa en antraciclinas y taxanos para la mayoría de los pacientes con cáncer de mama positivo RE+ candidatas a ser tratadas.

Hoy en día los esquemas de quimioterapia con antraciclinas son considerados estándar en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Sin embargo, el uso indiscriminado de estos fármacos es controvertido debido a sus efectos secundarios a largo plazo (Shapiro CL et al, 2001). La cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas afecta al 1 % de las pacientes tras completar la adyuvancia. Aunque es poco frecuente, su incidencia aumenta conforme se incrementa la dosis y en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (Swain SM et al, 2003). Otro efecto adverso atribuido al uso de antraciclinas es el riesgo potencial de desarrollar neoplasias hematológicas. Aunque la incidencia no supera el 0,5-1 %, la mortalidad es muy elevada debido a que se asocian con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y suelen ser refractarias a tratamiento (Smith RE et al, 2003). En este contexto, y en base al beneficio demostrado por los

taxanos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se decidió analizar la actividad de estos fármacos como alternativa al uso de antraciclinas en el tratamiento adyuvante. El estudio fase III USOR-9735 (United States Oncology Research) demostró la superioridad de la combinación de docetaxel y ciclofosfamida (TC) frente a adriamicina y ciclofosfamida (AC) en el tratamiento adyuvante de mujeres con HER2 negativo estableciendo la quimioterapia basada en taxanos como un nuevo estándar de tratamiento en estas pacientes (Jones SE et al, 2006). Actualmente el uso de antraciclinas en el tratamiento adyuvante está disminuyendo y en su lugar un creciente número de pacientes están siendo tratadas con esquemas de quimioterapia basados en taxanos (Giordano SH et al, 2012). Existen varias razones que podrían explicar por qué los oncólogos se mantienen cautos a la hora de prescribir un tratamiento con taxanos. En primer lugar, hay que tener en cuenta las diferencias en el perfil de toxicidad de ambos esquemas de tratamiento: aunque las antraciclinas pueden producir disfunción cardíaca y hemopatías malignas a largo plazo, el esquema TC produce más astenia y más neutropenia febril. Además, hasta la fecha, el estudio USOR-9735 es el único que sugiere que los taxanos son superiores a las antraciclinas en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2 negativo (Jones SE et al, 2006). Este estudio cuenta con poco más de 1000 pacientes y utiliza como rama control de tratamiento el esquema AC que ha demostrado ser inferior a combinaciones de quimioterapias más modernas que incorporan tanto antraciclinas como taxanos (Mamounas EP et al, 2005).

En cuanto al tratamiento con hormonoterapia adyuvante, especial interés en conocer el estatus hormonal de las pacientes pues determinará el tipo de terapia endocrina. En mujeres premenopáusicas de bajo riesgo y ganglios negativos, tamoxifeno (TAM) es la terapia endocrina adyuvante estándar y la supresión de la función ovárica (SO) debe considerarse en mujeres menores o igual de 35 años o con afectación de 2 o más ganglios axilares, tumores de alto grado y firmas genómicas de alto riesgo.

En mujeres postmenopáusicas el TAM sigue siendo apropiado para algunas mujeres y los IA en mujeres de alto riesgo de recurrencia ya que puede reducir el riesgo y mejorar la supervivencia en comparación con tamoxifeno exclusivo. Se favorece el uso de IA cuando existe afectación ganglionar, Ki67 elevado, alto grado histológico, histología lobular y positividad de HER2 y se da importancia a la preferencia del paciente y a la tolerabilidad del tratamiento, incluso en alto riesgo, tal como se aprecia en la tabla 9.

Tabla 9. Tratamiento sistémico según RE positivo, HER2 negativo y estadio pronóstico.

Estadio		Supresión ovárica	Tipo y duración HT	QTA
Estadio I	T1a-b	No SO	IA o TAM (5a)	No
	T1c	No SO	IA o TAM (5a)	Individualizar
Estadio II	Ganglios negativos	SO y IA/TAM en alto riesgo	IA al inicio; extendido especialmente después 5 años de TAM	Individualizar
	Ganglios positivos	SO y IA/TAM	Extendido	Individualizar
Estadio III		SO y IA/TAM	Extendido	SI

SO: supresión ovárica; IA: inhibidor aromatasa; TAM: tamoxifeno; HT: homonoterapia;
QTA: quimioterapia adyuvante.

1.4.2 TRATAMIENTO LOCORREGIONAL

Las decisiones de tratamiento quimioterápico en las pacientes con RE positivos pueden ser guiadas por inmunohistoquímica en el estudio histológico o por las firmas de expresión génica. Pero el uso de las plataformas en el campo de la radioterapia está en proceso de investigación. Van apareciendo algunas recomendaciones de grupos de expertos partidarios de incluir una irradiación de las cadenas linfáticas regionales en las pacientes de alto riesgo, y la omisión de la sobreimpresión en las pacientes de bajo riesgo (Alvarado M et al, 2015). Pero en términos generales seguimos con recomendaciones de las guías de consenso nacionales e internacionales para el manejo en

cáncer de mama como NCCN versión 4.2020 (National Comprehensive Cancer Network, breast cancer).

Las líneas de investigación se dirigen sobre todo en la identificación de pacientes que se podrían beneficiar de la no administración de irradiación, así como para identificar pacientes a los que intensificar o des-escalar la radioterapia. También en pacientes con alto riesgo de toxicidad grave, la necesidad de analizar en estudios la fibrosis de la toxicidad cutánea, las cuales se podrían beneficiar de una irradiación parcial de la mama. Sabemos que la radiación se dirige al tumor, pero algunos tejidos sanos se irradian inevitablemente causando efectos secundarios, sin que pueda predecir cuales son los pacientes que desarrollarán dicha toxicidad severa. Los efectos secundarios tardíos pueden aparecer meses o años después del tratamiento y afectar negativamente a la calidad de vida de los supervivientes de cáncer. Se presentan estudios no invasivos para predecir la aparición de efectos secundarios tardíos (fibrosis) mediante el ensayo de apoptosis inducida por radiación y analizar los perfiles de expresión tanto, de genes implicados en la respuesta a la radiación, como de microRNAs presentes en sangre para identificar nuevos marcadores de radiosensibilidad, con el objetivo primario de identificar un subgrupo poblacional con alto riesgo de desarrollar fibrosis tardía. Es el llamado test Novagray consiste en el análisis de la Radiation-induced CD8 Tlymphocyte apoptosis (RILA) como predictor de fibrosis (Fuentes-Raspall MJ et al, 2015).

Además, la radioterapia produce efectos capaces de generar “firmas génicas” a nivel biológico. Por ejemplo, al secretar proteínas llamadas interferones (IFN) ante el daño del ADN o la liberación de linfocitos irradiados como respuesta celular a la irradiación. (Solín LJ et al, 2013; Kerns SL et al, 2014; West C et al, 2014)

Otro es el estudio en radiosensibilidad de Muffit, donde se analiza un índice denominado RSI (índice de radiosensibilidad) para la predicción del riesgo de metástasis en las pacientes tratadas con radioterapia, siendo predictivo en la recaída local en pacientes triple negativo y está previsto ver su utilidad como biomarcador de beneficio terapéutico a la radioterapia (Eschrich et al 2012; Torres-Roca JF et al, 2015). Este estudio ya ha sido validado en cohortes independientes.

Como se comentó previamente, OncotypeDx® DCIS es el primer test genómico validado clínicamente y comercializado para mujeres con carcinoma in situ de la mama (DCIS). Mediante el análisis de expresión de 12 genes y el cálculo del resultado DCIS Score®, el test cuantificaba el riesgo de recidiva local o invasiva a 10 años en una cohorte de 571 participantes, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia entre 1994-2003, con márgenes libres y una mediana de seguimiento de 9.4 años. Se observó una asociación significativa en el riesgo de recaída a 10 años según score OncotypeDx® y el objetivo es la identificación de aquellas pacientes que presentaban un alto RS y se beneficiarían en mayor medida de la irradiación. Los factores asociados a riesgo de recaída local analizados fueron el tratamiento radioterápico, la edad, el tamaño tumoral y la existencia de

multifocalidad donde el mayor beneficio de la irradiación se obtuvo en las pacientes con alto score. Además, este estudio demuestra que los factores clínicos de “buen pronóstico” (>50 años, <2.5cm, no-alto grado, márgenes >3mm) no discriminan a mujeres con tumores de “alto riesgo genético” de recaída por DCIS score, las cuales se beneficiarían más de la irradiación (Rakovitch E et al, 2017; Rakovitch E et al, 2019). Pero la realidad es que su uso es limitado en la práctica dada la falta de validación prospectiva y externa de los resultados de los estudios. Por lo que a pesar de los grandes avances en la identificación de los perfiles genómicos asociados con la recaída a distancia y el beneficio de la quimioterapia, la evolución no ha sido igual con respecto al beneficio de estas herramientas en la recaída local.

Tradicionalmente las decisiones de los tratamientos de la recaída locorregionales se han basado en las características clínico-patológicas clásicas, pero se ha demostrado que el RS score por OncotypeDx® puede ayudar en la estimación del riesgo de recaída local (Voduc KD et al, 2009; Mamounas EP et al, 2010). Sin embargo, debido a que el papel de la irradiación en el control evolutivo aumenta a medida que aumenta la probabilidad de recaída es más complejo establecer la relación en las pacientes que han recibido radioterapia. Solin LJ et al, 2012, demostraron que ni el subtipo molecular ni el RS score por OncotypeDx® estaban asociados con la recaída local, aunque el RS fue un factor predictivo independiente en tumores hormonales positivos, debido a que la efectividad de la radioterapia aumenta a medida que aumenta la recaída. Y se ha

examinado la capacidad pronóstica de OncotypeDx® en subgrupos de pacientes con cáncer de mama. Mamounas E et al, 2013 informaron una relación positiva entre RS y la recaída local después de cirugía conservadora o radical en pacientes con al menos cuatro ganglios positivos y una tendencia no significativa en uno o tres ganglios. Solin LJ et al, 2013 modificaron la firma para basarse en siete genes tumorales y cinco de referencia para crear un nuevo RS score en carcinoma in situ. Encontraron que el DCIS RS se asoció significativamente con el riesgo de recaída ipsilateral después de cirugía conservadora sin irradiación. Sin embargo, la posibilidad de que estas herramientas sean útiles para identificar pacientes donde omitir la radioterapia aún no se ha establecido como uso clínico.

En la tabla 10 se muestran las características de los estudios comentados con anterioridad. De ahí la utilidad de estudios en poblaciones homogéneas que evalúan las correlaciones entre los factores clínico-patológicos y el RS score en cáncer de mama, concluyendo que estas plataformas agregan información biológica complementaria a los factores tradicionales utilizados para evaluar el riesgo de RL; siendo necesario la creación de herramientas integradoras de todas estas variables (Thaker NG et al, 2015).

Tabla 10. Estudios de plataformas genómicas y recaída local.

Estudio	n	Plataforma genética	Población	Objetivo	Resultados y conclusiones
Thaker et al (2015)	308	OncotypeDx®	E-I-II, RH+, NO	Correlación entre 21-gen RS y IBTR nomograma.	No correlación. RS puede complementar a los CP factores sobre todo en grupos intermedios de riesgo.
Mamounas et al (2010)	895 TM 355 placebo 424 QT-TAM	OncotypeDx®	E-I-II, RH+, NO, Placebo, TAM o QT+ TAM (B-14 y B-20)	Asociación entre RS y el riesgo de LR.	Significativa asociación entre RS y alto riesgo de LR. RS fue un predictor independiente de LR junto con edad y el tipo de tratamiento inicial.
Solin et al (2012)	388	OncotypeDx®	E-I-II, N1-3+, RH+, tratamiento hormonal y QT(AC vs AT) (ECOG E2197)	Asociación de 21-gen RS y subtipo molecular con la LR.	No asociación con LR y subtipos por 21-gen RS.
Mamounas et al (2013)	1065	OncotypeDx®	ER+, NO, TAM con QT (AC vs AC-T) (NSABP B-28)	Asociación entre RS y riesgo de LR.	Asociación significativa de RS con LR; En el MVA, RS, N+ y T fueron predictores independientes de LR.
Solin et al (2013)	327	DCIS RS OncotypeDx®	DCIS tratadas con cirugía conservadora sin RT (ECOG ES 194)	Asociación de DCIS score con el riesgo de IBE.	Asociación significativa de DCIS score con IBE; DCIS score complementa a los CP fact.

NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; AC: doxorubicina y ciclofosfamida; AT: doxorubicina más docetaxel; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; AC-T :AC seguido de paclitaxel; TAM: tamoxifeno; RT: radioterapia; QT+TAM: quimioterapia más tamoxifeno; MVA: análisis multivariante; IBE: evento de recaída ipsilateral; DCIS: carcinoma intraductal in situ; CP fact: factores clínico-patológicos; LR: recaída locorregional.

1.4.3 NOMOGRAMAS DE USO CLÍNICO EN CÁNCER DE MAMA

Actualmente las plataformas genómicas no tienen suficiente seguridad para afinar la indicación de irradiación en estadios iniciales. Pero disponemos de herramientas que integran la información proporcionada por los factores pronósticos más relevantes, constituyendo un índice o sistema pronóstico que a modo de calculadora nos ayuda a establecer un pronóstico. Por ejemplo el TNM (Edge SB et al, 2010), basado en el tamaño tumoral, ganglios linfáticos y metástasis a distancia, o el “Nottingham Prognostic Index”NPI (Galea MH et al, 1992) que es un conjunto de datos histopatológicos integrados en una fórmula pronóstica. También disponemos de el Adjuvant Online (Hajage D et al, 2011) que es una herramienta informática online que tras suministrarle unos datos basales tanto de la paciente como del tumor, la cual nos informa de la supervivencia global y el beneficio esperado en función del tratamiento elegido. Disponemos de otras herramientas similares online que pueden aportar información parecida como Predict tool 2.0 que puede consultarse en:

<http://www.predict.nhs.uk/predict.html>

Para la predicción en cáncer de mama, el primer modelo fue desarrollado por Gail MH et al, 1989 con el objetivo de predecir el riesgo, estableciendo como crucial su uso y accesibilidad para su posterior aceptación en la práctica clínica.

En el ámbito de la Oncología Médica, estas herramientas ya están presentes con validaciones externas e independientes y han permitido su aplicación clínica como el Adjuvant 8.0 (www.adjuvantonline.com), publicado por Hajage D et al, 2011 con su versión 7.0 para mujeres tras cinco años de tamoxifeno. Es una herramienta informática on line que integra variables como la edad, comorbilidad asociada, estado menstrual (corte arbitrario a los 50 años), grado histológico, tamaño tumoral, afectación axilar, y nos informa de la supervivencia global y el beneficio esperado en función del tratamiento elegido con quimioterapia y hormonoterapia. Estableciendo el pronóstico a 10 años en función de si se añadía terapia adyuvante tipo hormonal, quimioterápica o en combinación. La información pronóstica de factores se obtuvo de registros de tumores SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) en mujeres entre 36 y 69 años. La información sobre la estimación de la eficacia de la terapia se consiguió de estudios como EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) y ensayos clínicos individuales validados en poblaciones obtenidas de database de British Columbia Cancer Agency y en BCOU (Breast Cancer Outcomes Unit) en un total de 4.083 pacientes diagnosticadas entre 1989 y 1993, T1-T2, N0-1, M0. No observaron diferencias significativas al comparar con grupo control ni en supervivencia global, supervivencia causa específica, ni supervivencia libre de recaída. Adjuvant! 8.0 sobreestima en pacientes de mayor riesgo como edad menor de 35 años y con invasión linfovascular.

El objetivo de los nomogramas es estratificar a los pacientes atendiendo a su riesgo para así poder individualizar los tratamientos, para evitar sobre o infratratamientos que puedan conllevar un deterioro en la calidad de vida como resultado de un exceso de toxicidad o un pobre control local. Se realizan en base a los datos de una población conocida y establecen útiles estimaciones del pronóstico y beneficio de un tratamiento. La definición estadística de nomograma implica una representación gráfica de una predicción continua. Se construyen en base a un análisis de regresión logística de datos de una población conocida que al introducir múltiples variables de una paciente específica entrega un valor de probabilidad de 0 a 1 que se representa por AUC (área bajo la curva), la cual define la probabilidad de detectar la recaída. Según Kattan et al, 2007 si se sitúa entre 0,60-0,75 es un procedimiento regular para la detección de las recaídas, si se sitúa entre 0,75-0,90 es aceptable y próximo a 1, muy bueno o excelente.

Y es en el cáncer de próstata donde inicialmente se desarrollaron nomogramas postoperatorios que permitían una predicción más precisa de la probabilidad de recurrencia de la enfermedad para pacientes que habían recibido prostatectomía radical (Kattan MW et al, 2010). En este trabajo, mediante el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, se modelaron los datos clínicos y patológicos y el seguimiento de la enfermedad en 996 hombres con cáncer de próstata en estadio clínico T1a-T3c NX M0 que fueron tratados con prostatectomía radical. Las variables de pronóstico incluyeron el nivel

de antígeno específico de próstata sérico previo al tratamiento, la suma de Gleason de la muestra, la invasión capsular prostática, el estado del margen quirúrgico, la invasión de las vesículas seminales y el estado de los ganglios linfáticos. El fracaso del tratamiento se registró cuando hubo evidencia clínica de recurrencia de la enfermedad, un aumento en el nivel de antígeno prostático específico de la próstata (dos mediciones de 0.4 ng/mL o más y en aumento), o el inicio de la terapia adyuvante. La validación se realizó en este conjunto de hombres y una muestra separada de 322 hombres de las prácticas de otros cinco cirujanos de la misma institución. Se observó recurrencia del cáncer en 189 de los 996 hombres y el grupo libre de recurrencia tuvo una mediana de seguimiento de 37 meses (rango 1 a 168 meses). La probabilidad sin recurrencia a 7 años para la cohorte fue del 73% (IC95% 68%-76%). Las predicciones del nomograma parecían ser precisas y discriminatorias, con un área de muestra de validación bajo la curva de 0,89. Concluyeron que este nomograma postoperatorio se podía utilizar para predecir la probabilidad de recurrencia de la enfermedad a los 7 años entre los hombres tratados con prostatectomía radical. Otros trabajos como Eastham JA et al, 2008 donde un total de 1.577 hombres fueron incluidos en el estudio. La ausencia de recurrencia bioquímica se definió como el antígeno prostático específico de prostatectomía radical menor de 0.2 ng /ml. Desarrollaron un nomograma para predecir la probabilidad de que el antígeno prostático específico fuera el factor predictivo principal. El área bajo la curva ROC para el nomograma fue de 0,77 y la calibración excelente.

En cambio, en cáncer de mama estadio precoz, los principales usos de los nomogramas se iniciaron con el ganglio centinela, considerándose que es suficiente para estratificar la axila, permitiendo minimizar la morbilidad derivada del vaciamiento. Se han presentado múltiples publicaciones con nomogramas predictivos de afectación axilar tras ganglio centinela positivo donde la experiencia demostró que el número de metástasis diagnosticadas era directamente proporcional a la exhaustividad del estudio realizado. En consecuencia, se desarrollaron numerosos protocolos diagnósticos basados en citología y/o histología que no pudieron compararse por la diversidad de los criterios empleados, no pudiendo inferir conclusiones por la falta de estandarización diagnóstica (Van Zee KJ et al, 2003; Pal A et al, 2008; Katz A et al, 2008; Scow JS et al, 2009; Countabt C et al, 2009; Nadeem RM et al, 2014).

Una publicación crucial ha sido Rubio IT et al, 2014 incorporando a las variables anteriormente mencionadas el valor CTT (carga tumoral total) como suma total de copias de ARNm de CK19/ul, con la definición de un punto de corte de 15.000 copias para así poder predecir la afectación metastásica de los ganglios axilares no-centinela carga tumoral total. Informa de la probabilidad de tener afectación ganglionar positiva dadas las características del tumor y de la paciente. Se obtuvo la información en 702 pacientes con biopsia selectiva de ganglio centinela y vaciamiento axilar posterior. El área bajo la curva ROC obtenida fue de 0,75 (IC95% 0,71-0,79), validando

de forma prospectiva en mismo grupo en 373 pacientes y obteniendo un área bajo la curva ROC de 0,68 (IC95% 0,62-0,73). Concluyeron que la evaluación adicional realizada por OSNA puede ayudar a mejorar la predicción de estas herramientas. Es por ello, que estos nomogramas con el tiempo pueden requerir actualizaciones de variables y nuevas validaciones.

Houpu Y et al, 2019 recientemente ha realizado una evaluación sobre el uso de un nomograma de predicción axilar con parámetros como la edad, el tamaño tumoral, localización, invasión linfocelular, presencia de multifocalidad, grado nuclear, histología especial o ductal y estado receptores hormonales. Informa de la probabilidad de afectación ganglionar tras positividad en el ganglio centinela. También incorpora el número de ganglios positivos en el centinela y el método de detección del ganglio para determinar una puntuación predictiva de afectación axilar. Se ha obtenido la información de 2,582 biopsias de ganglios linfáticos centinelas en 2.552 pacientes en ese centro y su validación en un análisis prospectivo en el mismo grupo de 1,545 pacientes. Obteniendo un área bajo la curva ROC de 0,75, con sensibilidad del 84,7%, con falsos negativos del 15,3% y especificidad de 99,9% y concluyendo que era una herramienta predictiva efectiva, que evitaba las intervenciones axilares. La actual controversia es si podemos evitar el vaciamiento, en un subgrupo seleccionado de pacientes con 1 o 2 ganglios afectados tras biopsia de GC, cirugía conservadora y que van a recibir radioterapia de toda la mama y parte de la axila de manera incidental.

En la misma línea, Shimazu et al, 2018 publicó también sus resultados con la intención de la creación y validación de un nomograma predictivo de uso intraoperatorio de afectación axilar tras BSGC por OSNA. Un estudio retrospectivo de 623 biopsias analizadas en pacientes T1-T3. El AUC tras la validación en 312 participantes fue de 0,70 (IC95% 0,66-0,73), obteniendo similares resultados y conclusiones a las publicaciones mencionadas con anterioridad por Rubio.

Además de los nomogramas predictivos de afectación axilar, otras AUC para el análisis de la recaída de cáncer de mama estadio precoz, se presentaron en los trabajos de Yi M et al 2012, Witteveen A et al, 2015 y Sweldens C et al, 2015, basándose en el desarrollo y la validación de un modelo de regresión logística dependiente del tiempo para la predicción de la recurrencia locorregional con la integración de múltiples variables clínico-patológicas, moleculares y la creación de un nomograma para el apoyo en la decisión terapéutica o el seguimiento. Según Witteveen en carcinoma infiltrante, el AUC fue de 0,71 para el riesgo estimado a 5 años (IC95% 0,69- 0,73), indicando buena capacidad de discriminación, y con capacidad de actualización de las variables cuando estén disponibles en la práctica clínica y los registros.

Otros trabajos como Sweldens pero para carcinoma in situ reportaron un índice de concordancia similar. De igual modo, presentaron pocos eventos y la mayoría recibieron irradiación de la mama, pudiendo

considerar como factores de riesgo de recaída ipsilateral la omisión de terapia hormonal, la edad joven y los márgenes afectos o próximos. Tal como se aprecia en la tabla 11, junto con otros AUC similares de las publicaciones más relevantes.

Tabla 11. Área bajo la curva (AUC) de nomogramas de uso clínico.

Publicación	N	Anatomía patológica	Seguimiento medio	AUC
Rubio IT (2014)	702biop	CDI	5 años	0,75
Shimazu K (2018)	623 biop	CDI	8 años	0,70
Houpu Y (2019)	2,582biop	CDI	5 años	0,75
Witteveen A (2015)	950p	CDI	5 años	0,71
Sweldens C (2014)	467p	Ca in situ	7,2 años	0,66
Yi M (2012)	794p	Ca in situ	7,1 años	0,63
Lim YJ (2018)	1,181p	CDI	6,3 años	0,81

N: muestra del estudio; p: pacientes; biop: biopsias del ganglio axilares;
CDI: carcinoma ductal infiltrante; ca in situ: carcinoma in situ; AUC: área bajo la curva.

Otro nomograma de uso clínico es el IBRT (Ipsilateral Breast Tumor Recurrence (IBRT v 2.0) y Sanghani M et al 2010, publica la validación a 10 años en dos bases poblacionales independientes, una con 7.811 pacientes con un seguimiento medio de 9,4 años y otra de 664 pacientes con un seguimiento medio de 9,3 años, estableciendo cuatro grupos de menor a mayor riesgo. El riesgo global estimado a 10 años fue del 4,0% (IC95% 3,8 a 4,2) frente a la población del 2,8% (IC95% 1,6 a 4,7; p=0,001). Si analizamos de manera más minuciosa, la predicción de riesgo en el grupo 1 fue menor de 3%, en grupo 2 entre el 3% a 5 %, en grupo 3 del 5% al 10% y en grupo 4 de más

riesgo mayor del 10%. Es decir que sobreestima el riesgo en subgrupos más desfavorables y con conclusiones similares a los otros modelos presentados.

Recientemente se han publicado algoritmos con variables predictoras de afectación a distancia (Lim YJ et al, 2018). Analizaron un total de 1,181 pacientes, con cáncer de mama y tratadas con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante. Se incluyeron pacientes Luminal A, B, HER2 positivas y triples negativas con una mediana de seguimiento de 76 meses. La supervivencia global a 7 años en los pacientes sin recaída fue del 99,1%, con recaída locorregional del 67,6% y con enfermedad a distancia del 39,1% ($p < 0,001$). Se observó un patrón o comportamiento de recaída locorregional y otra a distancia. El pico a corto plazo de recaída sobre todo a distancia indicó una mayor agresividad celular y resistencia a los tratamientos. Tanto en el análisis univariante como multivariante los factores pronósticos independientes de riesgo de enfermedad a distancia fueron la edad (peor menores de 45 años), el subtipo luminal (peor Luminal B, HER2 neu positivo y triple negativo), el tamaño tumoral (peor T3-T4) y la afectación axilar con una $p < 0,005$ para todos ellos. Su índice de concordancia del nomograma fue del 0,81. Y se detectó una alta puntuación por nomograma en pacientes con metástasis cerebrales ($p = 0,029$). Por lo tanto, este nomograma podría ser predictor de riesgo individual en pacientes con estas características.

Cuando hablamos de terapia locorregional, toda esta información integrada nos ayudaría en las decisiones terapéuticas y junto con la creación de nomogramas de riesgo adaptados a nuestras poblaciones nos permitiría ofrecer los tratamientos individualizados más eficientes.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

En el tratamiento oncológico de estadios iniciales en cáncer de mama (CM) no hay duda de la necesidad de administrar tratamiento adyuvante sobre el tejido glandular mamario después de realizar la cirugía conservadora y el estudio histopatológico de la axila ipsilateral.

La radioterapia adyuvante reduce el riesgo de recidiva locorregional (RRL) con el consiguiente aumento de la supervivencia libre de enfermedad (SLE), causa específica (SCE) y global (SG). Las actuales guías de consenso hacen hincapié sobre la necesidad de personalizar los tratamientos, ajustándose a los factores individuales de riesgo de las pacientes en un intento de disminuir las toxicidades derivadas del mismo sin perjuicio o deterioro del control de la enfermedad.

Conocemos los tradicionales factores de riesgo epidemiológicos tal como la edad al diagnóstico, comorbilidades asociadas como la obesidad y tabaquismo, los factores clínicos como el tamaño, la afectación axilar, el tipo de cirugía, los factores anatomopatológicos como el estado de los márgenes quirúrgicos tras la resección, la invasión linfovascular y perineural, el grado histológico y la inmunohistoquímica (IHQ) con el estado de los receptores hormonales, el HER2neu y Ki-67. Todos los previamente mencionados, desempeñan un papel crucial en la estimación del

riesgo de recaída. Sin embargo, existe una capacidad limitada a la hora de establecer una estimación certera del riesgo debido a la inherente heterogeneidad de este tumor. De ahí surge la necesidad de búsqueda de nuevos marcadores que nos orienten en la toma de decisiones en un subgrupo de pacientes de buen pronóstico, los cuales presentan una elevada supervivencia global. Y en los que cobra especial relevancia la toxicidad derivada de los tratamientos ya que impactan en la calidad de vida, generando así la tendencia hacia esquemas de radioterapia adaptados al riesgo.

En las últimas décadas, se han desarrollado estudios moleculares que mediante técnicas como la IHQ determinan subtipos luminales con comportamiento clínico y biológico diferente, así como estudios génicos generados mediante plataformas que han identificado marcadores moleculares ligados a la recurrencia local y/o a distancia. Las plataformas de expresión genética múltiples muestran impacto predictivo y pronóstico en la recaída de pacientes con estadio inicial a la hora de decidir los tratamientos a administrar. Además, junto con los factores clínico-patológicos, previamente nombrados permiten elaborar nomogramas para estratificar a las pacientes en escalas de función del riesgo y seleccionar de modo más preciso las opciones terapéuticas disponibles que mejor se adaptan a su perfil individual. Las estrategias de innovación terapéutica incluyen el empleo de parámetros que nos permiten categorizar con mayor precisión o fiabilidad a las pacientes, lo cual permitirá administrar tratamientos terapéuticos dirigidos que ocasionarán menor incidencia en la toxicidad.

2.2 HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo formulada analiza la influencia de los diferentes parámetros clínicos, epidemiológicos, patológicos, inmunohistoquímicos y genéticos, para identificar subgrupos de pacientes en función del riesgo de recaída y evaluar los tratamientos recibidos sobre todo radioterápicos, mediante la creación de una herramienta a través de la suma de variables clínico-patológicas, moleculares y genéticas con la capacidad predictora del riesgo. Se especula que un mejor conocimiento de estos parámetros supondrá un beneficio en la indicación de los tratamientos oncológicos.

- Hipótesis nula (H0): la creación de la herramienta predictora de riesgo suma de factores clínico-patológicos, moleculares y genéticos no es distinta a otros nomogramas de riesgo en cáncer de mama en cuanto a la detección de recaídas.
- Hipótesis alternativa (H1): la creación del nomograma con la inclusión de los factores genéticos de riesgo es diferente y aporta mayor información sobre el riesgo de recaída con respecto a los nomogramas que tienen los factores tradicionales de evaluación del mismo sin los factores genéticos.

2.3 OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Identificar los parámetros que permitan categorizar con mayor precisión a los pacientes en grupos de riesgo. Estratificación mediante una puntuación de menor a mayor riesgo de las variables clínicas, anatomopatológicas, genéticas y comorbilidad asociada, con el fin de obtener una herramienta de clasificación del riesgo de recidiva.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1-Evaluación del tratamiento locorregional adyuvante recibido y las variables clínico-patológicas que influyen en el riesgo de recaída local como la edad, el estadio, el tipo de cirugía, el grado histológico, los márgenes, la invasión linfovascular, el estadio ganglionar concretamente pN0, pN1mi, pN1a y las variables genéticas.

2-Análisis de factores epidemiológicos de comorbilidad asociada como obesidad, diabetes, hipertensión y hábitos tóxicos en nuestra serie.

3-Análisis de la supervivencia libre de progresión locorregional, metástasis a distancia y supervivencia global en nuestra población.

4-Elaboración de un nomograma para estratificar a las pacientes en grupos de riesgo y mejorar la selección de las opciones terapéuticas en nuestro centro.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Dado el incremento en la incidencia del cáncer de mama, y la repercusión clínica del uso de las plataformas genéticas, en 2015 fue diseñado un estudio que intentaba extrapolar y correlacionar los datos de la firma genética con los patrones de recaída local. El estudio con título: “ Valoración del impacto predictivo y pronóstico del análisis de expresión múltiple genética en los patrones de recaída locorregional y la radioterapia adyuvante en carcinoma de mama”, tenía como objetivo analizar la recaída precoz en una muestra de pacientes ya registrada por el Centro Superior de Investigaciones en Salud Pública desde 2013 y determinar si podrían influir en las indicaciones de los tratamientos adyuvantes locorregionales concretamente en el radioterápico.

De hecho, en la Comunidad Valenciana (C.V.) se aprobó el 1 de febrero 2013 la Resolución del uso de dos plataformas genómicas Mammaprint® y OncotypeDx® en los hospitales de la C.V. Resolución aprobada por la Agencia Valenciana de Salud Pública (DG de Farmacia y Productos Sanitarios PAISE). Esto permitía a los centros hospitalarios solicitar dichas plataformas en base a unos criterios de selección obligatorios de riesgo.

Este estudio abierto para el seguimiento de estas pacientes y el análisis de las recaídas ha permitido la creación de un registro de pacientes de la C.V. con un seguimiento y revisión de los

tratamientos adyuvantes tanto sistémicos como locorregionales. Con el análisis de todas las variables recogidas se ha llevado a cabo el desarrollo del estudio.

A continuación, se describe el resumen del estudio presentado en el CEIC de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación de la Comunidad Valenciana en 2015 (CEIC DGSP y CSISP).

3.1 RESUMEN DEL ESTUDIO INICIAL PRESENTADO EN 2015 Y DEL QUE SE HAN OBTENIDO LAS VARIABLES

3.1.1 IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR Y DIRECCIÓN: Fundación del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (FCVHPC).

3.1.2 TÍTULO DEL ESTUDIO: “VALORACIÓN DEL IMPACTO PREDICTIVO Y PRONÓSTICO DEL ANÁLISIS DE EXPRESIÓN MÚLTIPLE GENÉTICA EN LOS PATRONES DE RECAÍDA LOCAL REGIONAL Y LA RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN CARCINOMA DE MAMA.”

3.1.3 CÓDIGO DEL PROTOCOLO: FCVHPC-1015-03.

3.1.4 INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Inmaculada Beato Tortajada. Médico Adjunto del Servicio Oncología Radioterápica. Hospital Provincial de Castellón.

3.1.5 CENTROS PARTICIPANTES E INVESTIGADORES: Participan Oncólogos Radioterápicos responsables de cáncer de mama de los servicios de Oncología Radioterápica de la Comunidad Valenciana (C.V.) con pacientes (p) que se les haya realizado test de expresión múltiple genética (OncotypeDx®, MammaPrint®) y tratadas con diferentes esquemas y fraccionamientos radioterápicos.

Centros colaboradores:

- 1-Hospital Provincial de Castellón.
- 2-Hospital Universitario La Fe de Valencia
- 3- Hospital San Juan de Alicante.
- 4-Hospital Clínico de Valencia.
- 5-FIVO (Fundación Instituto Valenciano de Oncología)
- 6-Hospital General de Valencia.

3.1.6 CEIC: El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de ética de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública CEIC (GGSP-CSISP) con fecha 4 de mayo del 2015 tal como se refleja en el anexo 1 donde se solicita y en el anexo 2 la aprobación del mismo.

3.1.7 OBJETIVO PRINCIPAL: Estudio de las recaídas en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama tratadas con cirugía más radioterapia y tratamiento hormonal más/menos quimioterapia, analizando las variables clínicas, anatomopatológicas, genéticas, comorbilidad asociada y tratamientos oncológicos recibidos.

3.1.8 DISEÑO: Estudio de tipo observacional, retrospectivo y multicéntrico.

3.1.9 ENFERMEDAD EN ESTUDIO: Carcinoma de mama estadio inicial, intervenido, que cumplan los criterios para la realización del test de expresión genómica.

Criterios de selección de los pacientes:

- Mujer < 75 años.
- Cirugía completa (< de 8 semanas) por un carcinoma infiltrante de mama.
- Receptores hormonales positivos y Her2 negativo.
- Estadio T (TNM): T1-T2.
- Estadio N (TNM): N0-N1mi-N1a.
- Cirugía conservadora o mastectomía más radioterapia.
- Tratamiento con mastectomía sin radioterapia.
- Tratamiento sistémico con quimioterapia (QT) más hormonoterapia (HT) u hormonoterapia exclusiva.
- Tratamiento radioterápico adyuvante (RT) con esquema convencional (RT-EC) o hipofraccionamiento (RT-EH).

3.1.10 DATOS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO:

Esquemas de tratamiento radioterápico adyuvante recibido sobre mama +/- pared torácica y boost (sobreimpresión) sobre lecho con RT-EC o sobre mama +/- pared torácica más boost (sobreimpresión) del lecho con RT-EH.

3.1.11 POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes con carcinoma de mama inicial con la realización del test por OncotypeDx® y/o MammaPrint® en la Comunidad Valenciana (C.V.) que han recibido tratamiento concirugía conservadora o radical con o sin irradiación para determinar patrones de recaída locorregional en mama ipsilateral (RMI), en área axilar ipsilateral (RAXI) y en área supraclavicular ipsilateral (RSupral).

Análisis de 3 grupos de riesgo determinados por OncotypeDx®: Riesgo bajo: RS <18; Riesgo intermedio: RS=18-30; Riesgo alto: RS ≥31 y de la plataforma MammaPrint® como alto y bajo riesgo.

La muestra proporcionada final fue de 703 pacientes con test genómicos realizados.

3.1.12 CALENDARIO: El periodo de reclutamiento de este estudio va desde febrero 2012 a febrero 2016, con un periodo mínimo de evaluación de 36 meses.

3.1.13 FINANCIACIÓN: El tratamiento de estas pacientes sigue el protocolo asistencial habitual y no supone un coste adicional para la Consellería de Sanidad. Dado que la información implica a numerosos centros de la C.V. para la correcta recogida, veracidad y difusión de datos, se ha solicitado financiación económica a la Fundación del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón para el coste de análisis estadístico, la confección del cuaderno de recogida de datos on-line y el nomograma.

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha procedido a una valoración retrospectiva de variables de riesgo, iniciado por el Centro Superior de Investigaciones en Salud Pública desde 2012 a 2016, en una cohorte consecutiva de pacientes tratadas con cirugía conservadora o radical y radioterapia (RT) adyuvante, con el objetivo de diseñar una herramienta de suma del riesgo de recaída que tenga en cuenta las variables clínico-patológicas, de comorbilidad y genéticas.

Nuestra población de interés son pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadio inicial (I y II), adscritas a los departamentos de Salud Pública de la Comunidad Valenciana (C.V.), con el test genómico realizado y un seguimiento oncológico de revisiones periódicas establecido en cada centro según su protocolo intrahospitalario y recogido en las historias clínicas.

Se nos proporcionó una muestra total de 703 pacientes en los cuales no se había registrado ningún tipo de dato referente al tratamiento radioterápico realizado ni al seguimiento de la paciente.

3.3 POBLACIÓN

La población objetivo de estudio incluyó pacientes con el diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de mama estadio precoz y al que se le había realizado la determinación genética. Dada la enorme variabilidad de la muestra inicial, se establecieron unos nuevos criterios de inclusión con el fin de homogenizarla y diferenciarlos de los empleados con anterioridad. Los criterios hacían referencia a las siguientes consideraciones, pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama, estadio precoz I-II, cirugía conservadora o radical con o sin RT en seguimiento en una población de pacientes adscritas a la red sanitaria de la C.V.

-CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad al diagnóstico < 75 años.
- Estadio clínico: T1-T2.
- Receptores hormonales positivos.
- Her2-neu negativo.
- Estadio patológico: pN0, pN1mi, pN1a.
- RE (Receptores hormonales de estrógenos) +/-++ débil o moderados: 10-60%.
- RP (Receptores hormonales de progesterona) -, negativos, débil o moderado positivo: 10-60%.

- Subtipos intrínsecos tipo Luminal A y B atendiendo a las guías de St Gallen (2013) con un límite de corte para el Ki67 del 14-20%, aceptado en St Gallen (2015).
- Ki-67 intermedio: $<20\%$ o $\geq 20\%$.
- Grado histológico 1, 2 y 3.
- Tratamiento locorregional recibido con cirugía conservadora o radical con RT y tratamiento sistémico con quimioterapia (QT) más hormonoterapia (HT) u hormonoterapia exclusiva.
- OncotypeDx[®] se define atendiendo a las consideraciones establecidas por la plataforma genómica como RS (Recurrence Score-puntuación) siendo bajo riesgo ≤ 18 , riesgo intermedio: 18-31 y alto riesgo ≥ 31 .
- MammaPrint[®] definiendo dos estratificaciones como alto Riesgo y bajo Riesgo.
- Seguimiento evolutivo atendiendo a los protocolos establecidos de cada uno de los servicios, según las directrices europeas o internacionales.

-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Subtipo Her2 positiva y triple negativa (RE negativos, RP negativos, HER2 negativa).
- Test genético empleado en la recaída y no al diagnóstico.
- No se ha realizado un seguimiento adecuado según las recomendaciones actuales del control evolutivo.

3.4 CREACIÓN DEL CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

Para la creación del CRD, las variables y los datos se proporcionaron desde la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación de la Comunidad Valenciana (CSIPCV), con una población inicial de 703 pacientes en el período comprendido entre 2012 y 2016. La distribución por centros de la C.V. y test genético se muestra en la tabla 12, siendo el test OncotypeDx® solicitado en el 32,2% y Mammaprint® en el 67,8%.

Tabla 12. Distribución desde la Consellería de Sanidad de la C.V. por hospitales y la prueba genética que pueden solicitar.

HOSPITAL (H.)	ONCOTYPEDX®(n)	MAMMAPRINT®(n)	TOTAL (n)
H. Alzira	0	53	53
H. Arnau de Vilanova	0	40	40
H. Sagunto	0	2	2
H.Denia(MarinaSalud)	0	1	1
H. Dr. Peset	0	27	27
H.G. de Alicante	0	29	29
H.P. de Castellón	65	1	66
H.General de Elda	0	21	21
H.Manises	0	30	30
H.Marina Baixa	0	15	15
H. SJ de Alicante	0	54	54
H.Torreveija	0	27	27
H.U La Fe	62	2	64
H. Vinalopó	0	23	23
H.Virgen de los Lirios	0	28	28
H.C. de Valencia	81	0	81
H.G. de Valencia	0	51	51
H.GeneralU.Elche	0	33	33
FIVO	18	40	58
TOTAL	226	477	703

*H: Hospital. Plataforma genómica: OncotypeDx® y Mammaprint®,
n: número de pacientes.*

El centro promotor ha sido el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón bajo la supervisión de la Fundación de dicho hospital (FCVHPC).

Han participado activamente en la recolección de datos y de seguimiento seis médicos especialistas en Oncología Radioterápica, pudiendo acceder a los datos clínicos de las historias médicas de los siguientes hospitales:

- 1- Hospital Provincial de Castellón (H.P. de Castellón), centro de referencia de Oncología Radioterápica de la provincia de Castellón, al que se remiten pacientes del Hospital General de Castellón (H.G. de Castellón), Hospital La Plana de Castellón y Hospital de Vinaroz.
- 2- Hospital San Juan de Alicante (H.SJ de Alicante), donde se recogen también datos de otros centros de la provincia de Alicante como del Hospital General de Alicante (H. G. de Alicante) y Hospital de Elda.
- 3- Hospital Clínico de Valencia (H.C. de Valencia), donde se recogen datos de pacientes del Hospital de Sagunto.
- 4- Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO).
- 5- Hospital General de Valencia (H.G. de Valencia).
- 6- Hospital Universitario de La Fe de Valencia (H.U La Fe de Valencia), donde se recogen datos de pacientes del Hospital Dr. Peset de Valencia.

Se ha requerido definir en este estudio el documento fuente como toda documentación referente al paciente (originales o copias compulsadas) que reflejaban las visitas realizadas, tratamientos, pruebas u otras observaciones necesarias para la recogida de datos pertinentes al estudio. Consiste en la historia clínica electrónica,

archivos en papel, registros, resultados analíticos o cualquier otra fuente de información, en la que se reflejen datos relevantes de las pacientes. Tanto el investigador principal como los colaboradores se han comprometido a conservar el CRD y los documentos fuente durante el tiempo exigido por las Autoridades Sanitarias, ya que estos podían ser reclamados para inspección, requiriendo un compromiso para la colaboración como se muestra en anexo 3.

Con las colaboraciones ya definidas y con el cumplimiento de los criterios de inclusión establecidos se ha determinado una muestra definitiva para la recogida de datos de 449 pacientes y se ha creado el CRD-online (Cuaderno de recogida de datos online), patrocinado por Laboratorios Ferrer® y desarrollado por una empresa especializada pudiendo acceder a dicho CRD online mediante este enlace: <http://estudioemg.proyectosseguros.com>

A continuación, se explicará de manera breve, el modo de proceder por parte de los investigadores a la hora de recoger los datos. Cada colaborador mediante un usuario y una contraseña puede acceder al registro de sus pacientes. Para iniciar el proceso, debe introducirse el SIP (tarjeta sanitaria individual) del paciente. Además, el investigador principal tiene dos claves de acceso como monitor para poder visualizar las variables y como auditor para poder modificarlas, pero siempre siguiendo unas directrices que aseguren que no se modifiquen los datos para obtener resultados. En la figura 5 se muestra el panel de acceso con las casillas de usuario y contraseña.

Registro para la Expresión Múltiple Genética (Registro EMG)

CRD electrónico
Equipo técnico:
EstudioEMG@gocnetworking.com


Introduzca sus datos para acceder al CRD

Usuario

Contraseña

Acceder

Con la colaboración:

 **ferrer**

[He olvidado la contraseña](#)

Figura 5. Panel de acceso de cada usuario al registro de pacientes.

EMG: Expresión Múltiple Genética; CDR: cuaderno de recogida de datos.

Al acceder con las claves, cada colaborador tiene entrada a una pantalla donde puede encontrar los datos del investigador, centro al que pertenece, acceso al CRD y documentos de interés como el protocolo del estudio, tal como se refleja en la figura 6.

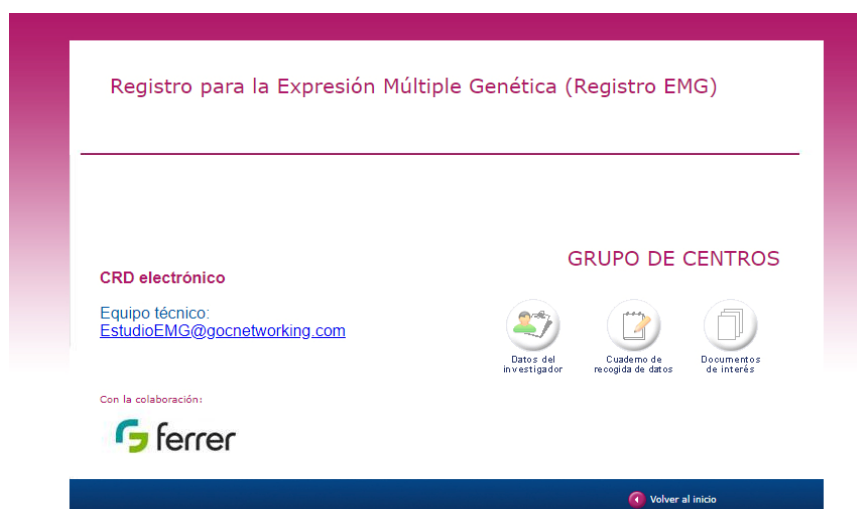


Figura 6. Panel de acceso al cuaderno de recogida de datos.

Tres ventanas: Datos del investigador y compromiso del investigador; Cuaderno de recogida de datos; Documentos de interés como el protocolo del estudio referido en apartado 3.1 así que incluye los documentos de autorización del Comité de ética de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública: CEIC GGSP-CSISP 14 abril 2015.

Por otro lado periódicamente el investigador principal como auditor ha podido ir verificando el estado en el CRD de la introducción de los datos por parte de los colaboradores, tal como queda reflejado en la tabla 13, a modo de ejemplo como estaría a fecha del 12-12-2015 el registro de los datos en ese momento, con el objetivo de un seguimiento más exhaustivo del estado de la información.

Tabla 13. Registro por centros del total de pacientes y la situación de la recogida de datos.

Nombre centro	Total pacientes incorporados n (%)	Total pacientes finalizados n (%)	Total pacientes pérdida de contacto n (%)	Total pacientes abiertos o pendientes de completar n (%)
H. Alzira	4 (0,9%)	4 (0,9%)	0	0
H. Arnau	40 (8,9%)	0	0	40 (8,9%)
H. Sagunto	2 (0,4%)	2 (0,4%)	0	0
H. Vinaroz	3 (0,6%)	2 (0,4%)	0	0
H. Denia	1 (0,2%)	0	0	1 (0,2%)
H. Dr. Peset	27 (6,0%)	14 (3,1%)	0	13 (2,9%)
H. Gandía	7 (1,5%)	4 (0,9%)	3 (0,6%)	0
H. G de Alicante	29 (6,5%)	26 (5,8%)	3 (0,6%)	0
H. Gde Castellón	14 (3,1%)	14 (3,1%)	0	0
H. General Elda	21 (4,7%)	20 (4,5%)	0	1 (0,2%)
H. de La Plana	13 (2,9%)	13 (2,9%)	0	0
H. Luís Alcañiz	42 (9,3%)	20 (4,4%)	2 (0,4%)	20 (4,4%)
H. Manises	30 (6,7%)	0	0	30 (6,7%)
H. Marina Baja	15 (3,3%)	0	0	15 (3,3%)
H. P. de Castellón	36 (8,0%)	36 (8,0%)	0	0
H. SJ. de Alicante	54 (12,0%)	1 (0,2%)	5 (1,1%)	0
H. Torrevieja	27 (6,0%)	49 (10,9%)	0	0
H. U. La Fe	64 (14,2%)	0	0	27 (6,0%)
H. Vega Baja	13 (2,9%)	62 (13,8%)	0	2 (0,4%)
H. Vinalopó	23 (5,1%)	0	0	23 (5,1%)
H. V. de Lirios	28 (6,2%)	0	0	28 (6,2%)
H. C. Valencia	81 (18,0%)	79 (17,6%)	2 (0,4%)	0
H. G. Valencia	51 (11,3%)	41 (9,1%)	0	10 (2,2%)
H. G. Elche	20 (4,4%)	0	0	20 (4,4%)
IVO	58 (12,9%)	55 (12,2%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)
TOTAL	449 (100%)	439 (97,7%)	17 (3,8%)	247 (55%)

Total de pacientes incorporados: (n) número de pacientes que en la fecha del 12-12-2015 ha incorporado cada centro y revisado por Auditor/Investigador principal; Total de pacientes finalizados a fecha de 12-12-2015:439; Total de pacientes con pérdida de contacto: 17; Total de pacientes abiertos o pendientes de completar: 247.

A continuación, tal y como se aprecia en la figura 7, el colaborador al accionar la pestaña de cuaderno de recogida de datos despliega los SIPs según el centro de las pacientes, accediendo a cada una para poder registrar y cumplimentar todos los datos requeridos en el CRD online. Referenciando también por cada centro, total pacientes incorporados, total pacientes finalizados, total pacientes con pérdida de contacto y pacientes pendientes de completar. Una vez completados los datos correctamente, se referencia como paciente completado y aparece de color verde.

Seleccione el paciente H. U. LA FE

Ayuda para buscar pacientes de la lista inferior:

ID PACIENTE SIP Código del investigador: 003
Centro de trabajo: H. U. La Fe

Pacientes incluidos en el estudio			
ID del paciente	SIP del paciente	Fecha de inclusión de datos	Estado del paciente
0004299		01/02/2016	Incompleto
0008338		01/02/2016	Completo
0009320		01/02/2016	Incompleto
0018294		01/02/2016	Completo
0035306		01/02/2016	Completo
0036291		01/02/2016	Completo
0131290		01/02/2016	Completo
0136292		01/02/2016	Completo
0151319		01/02/2016	Completo
0173285		01/02/2016	Completo
0190319		01/02/2016	Completo
0200307		01/02/2016	Completo
0206294		01/02/2016	Completo
0207283		01/02/2016	Completo
0210330		01/02/2016	Completo

Leyenda:
■ Paciente finalizado
■ Paciente con pérdida de contacto
■ Paciente incompleto

Total de pacientes incorporados: 64
 Total pacientes finalizados: 60
 Total pacientes con pérdida de contacto: 1
 Total pacientes abiertos o pendientes de completar: 3

Figura 7. Panel de cumplimentación de datos por centro.

H.U. La FE: Hospital Universitario de La FE; Estado del paciente: paciente completado se ha referenciado en color verde y paciente incompleto de color rojo; ID: código determinado por centro y número de SIP; Fecha de inclusión de datos: fecha de la revisión de los datos por parte del colaborador.

Dado el enorme número de variables analizadas presentes y analizadas en el estudio, se han recogido los datos del CRD, diseñando cuatro categorías de registro en carpetas informatizadas por paciente donde se han recogido los datos de interés al estudio de forma cronológica.

1-Datos de tratamiento quirúrgico y clínico-patológicos.

2-Datos de las plataformas genómicas.

3-Datos de tratamiento adyuvante recibido.

4-Datos de seguimiento.

En la figura 8 aparecen los primeros datos que se rellenan, empezando por el tratamiento quirúrgico y las variables clínico-patológicas.

The screenshot displays a web-based data entry form for a patient. At the top, it shows the patient ID (0008338) and SIP (3381787). The main section is titled 'TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y DATOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS' and contains several rows of radio button options for selection. The options include:

- CRURGÍA: CONSERVADORA, MASTECTOMÍA
- TUMORECTOMÍA, CUADRANTECTOMÍA
- BSGC: Sí, No
- Tipo BSGC: PNO (SN), PNI1sn (mi), PNI1sn (macro)
- BSGC(OSNA): Sí, No
- VACIAMIENTO AXILAR: Sí, No
- AP (tumor en mama): CDI, CLI, CA IN SITU, OTROS
- ESTADIO: IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV
- PT: pTis, pT1, pT1a, pT1b, pT1c, pT2, pT3, pT4
- PN: pN0, pN0(-), pN0(+), pN0(mol-), pN0(mol+), pN1mi, pN1a, pN1b, pN1c, pN2, pN3
- M: M0, cM0(+), M1
- GRADO: G1, G2, G3, No referido
- FECHA CIRUGÍA: (incluye última ampliación márgenes ó sí BSGC) [14/01/2013] (dd/mm/aaaa)

 At the bottom, there are navigation buttons: 'Atrás', 'Nuevo CRD', 'Guardar', and 'Cancelar'. The user is identified as 'GEMA HERRANDO PARRERO'.

Figura 8. Ventanas de recogida de datos.

En ventana tratamiento quirúrgico y datos clínico-patológicos se recogen: BSCG (biopsia selectiva del ganglio centinela); BSGC (OSNA): biopsia selectiva ganglio centinela por método One Step Nucleic Acid Amplification; AP (histología del tumor; CDI como carcinoma ductal infiltrante; CLI como carcinoma lobulillar infiltrante; CA IN SITU como carcinoma intraductal; Estadio TNM como clasificación basada en datos patológicos (pT, pN, M); Grado: grado histológico: G1 como bien diferenciado, G2 como moderadamente diferenciado, G3 indiferenciado; Fecha Cirugía: fecha de intervención quirúrgica.

A continuación, en la figura 9, los datos de registro de las plataformas genómicas, cedidos por el Centro Investigación en Salud Pública de la C.V. y que han sido de nuevo revisados para comprobar su veracidad.

The screenshot shows a web-based medical record system. At the top, it identifies the patient as 'Paciente' from 'H. U. LA FE' with ID 0008338 and SIP 3381787. The date of data inclusion is 01/02/2016. The main content area is titled 'PLATAFORMA GENÓMICA REALIZADA' and contains the following data points:

- ONCOTYPE DX: Sí / No
- TIPO ONCOTYPE DX: RS BAJO / RS INTERMEDIO / RS ALTO
- MAMMAPRINT: Sí / No
- EDAD: 51 años
- T1: Sí / No
- T2: Sí / No
- N0: Sí / No
- N1mic: Sí / No
- RECEPTORES HORMONALES + Y HER2: Sí / No
- RE débil/moderado (1-60%): Sí / No
- RP NEGATIVO (<1%): Sí / No
- Ki-67 INTERMEDIO (13%-30%): Sí / No
- QT ADYUVANTE: Sí / No

At the bottom, there is a legend for CRD status (incomplete or complete) and navigation buttons: 'Nuevo CRD', 'Guardar', and 'Cancelar'. The user is identified as 'CENA HERRANDO PARRENO'.

Figura 9. Datos de los test genómicos.

Estadio clínico por tamaño: T1: tamaño tumoral ≤ de 2cm; T2: tamaño tumoral >2cm y < de 5 cm; N0: no afectación axilar; N1mic: micrometástasis: aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm; RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona; HER2-neu: Human epidermal growth factor receptor 2; Ki67: marcador de proliferación celular; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia.

Posteriormente como se muestra en la figura 10 se accede a los datos de tratamientos adyuvantes recibidos, tanto sistémicos como locorreccionales. En este último se detallan técnicas, volúmenes de

tratamiento, dosis y fraccionamientos, es por ello que los colaboradores deben ser especialistas para una adecuada interpretación del tratamiento radioterápico administrado.

En cuanto a los tratamientos sistémicos pautados, en la mayoría de los casos con terapia combinada entre cuatro ciclos mensuales y doce semanalmente, siendo los esquemas de quimioterapia principalmente empleados basados en:

1- Antraciclinas que son agentes alquilantes que tienen su efecto directamente sobre el ADN evitando la reproducción de las células tumorales, sin especificar la fase del ciclo celular a diferencia de otras drogas citotóxicas como los alcaloides de la Vinca, la bleomocina o etopósido en la fase G2 o los antimetabolitos en la fase S del ciclo celular. Concretamente las antraciclinas interfieren con las topoisomerasas que son fundamentales en la replicación del ADN.

2-Taxanos que son alcaloides de origen vegetal y otros derivados de productos naturales, deteniendo la mitosis mediante su acción en los microtúbulos.

Los tratamientos hormonales se basan en:

1-Antiestrógenos como el tamoxifeno (TAM) que es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos y bloquea esta hormona la cual estimula el desarrollo de las células tumorales.

2-Inhibidores de aromatasa (IA) tales como letrozol, anastrozol y exemestano, que detienen la producción de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, mediante el bloqueo de la enzima aromatasa.

Además, se describen los tratamientos radioterápicos siendo la irradiación uno de los principales pilares en el manejo del estadio precoz tras la cirugía. La radioterapia utiliza las radiaciones ionizantes con fines terapéuticos, su mecanismo de acción se basa en el daño directo o indirecto del ADN (ácido desoxirribonucleico) celular que produce alteraciones funcionales y estructurales que ocasionan la muerte celular. Se delimitan una serie de volúmenes para el tratamiento adyuvante con radiaciones y se determina como irradiación sobre la mama o sobre la pared torácica en casos de mastectomía. La radioterapia sobre las áreas ganglionares o RT nodal se define como la irradiación de las áreas ganglionares ipsilaterales, siendo el nivel axilar I, el que corresponde al más inferior por debajo del límite inferior del músculo pectoral mayor, el nivel axilar II yace debajo del músculo pectoral menor y el nivel axilar III por encima del

músculo pectoral menor, además se incluye el área supraclavicular y la mamaria interna ipsilateral si está afectada.

Se administra la sobreimpresión o boost en el lecho quirúrgico en pacientes de edad menor o igual a 60 años y en presencia de márgenes próximos o afectos. La técnica de administración del boost puede ser con fotones, con electrones (e-), con braquiterapia intersticial (BT) o con radioterapia intraoperatoria (RIO). Dado que el seguimiento en esta serie se inicia en 2012 seguían empleándose esquemas convencionales (RT-EC) y el boost se administraba de forma secuencial al terminar las fracciones de RT sobre la mama o como boost integrado (SIB) es decir, de modo simultáneo a la irradiación de la misma.

Los principales esquemas de tratamiento radioterápico son el convencional (RT-EC) y el hipofraccionamiento (RT-EH).

En el RT-EC, La duración del tratamiento varía de 25 a 33 fracciones, con un fraccionamiento diario de 200cGy/sesión, cinco veces por semana, hasta alcanzar una dosis total de 50Gy como primera fase y con el mismo fraccionamiento diario en cadenas ganglionares si está indicado. En cuanto a las dosis alcanzadas en el lecho como segunda fase se sitúan entre 60-66Gy. Para SIB se emplea más a menudo fraccionamientos de 225cGy/sesión hasta alcanzar una dosis total de 56,25Gy en una única fase de tratamiento, aunque puede diferir según el centro.

En el RT-EH, el fraccionamiento más comúnmente empleado es de 276cGy/sesión, quince sesiones en total, 5 veces por semana hasta alcanzar una dosis total de 40,05Gy. La sobreimpresión en el lecho quirúrgico, mediante un fraccionamiento diario de 266cGy/sesión, dosis total en el área quirúrgica de 53,35Gy.

Paciente H. U. LA FE

ID del paciente: 0008338 SIP del paciente: 3381787 Fecha de inclusión de datos: 01/02/2016

CRDs: CRD Visita Basal CRD Visita Seguimiento CRD Visita Seguimiento

Tratamiento quirúrgico y datos clínico-patológicos Plataforma genómica realizada Tratamiento adyuvante

TRATAMIENTO ADYUVANTE

SISTÉMICO SI NO

RADIOTERAPIA SI NO

TÉCNICA EN MAMA 3D IMRT APBI RIO EXCLUSIVA

DOSIS EN TÉCNICA EN MAMA 50 Gy 40.05 Gy 45 Gy OTRAS DOSIS MAMA

RT mama SI NO

RT pared torácica (mastectomía) SI NO

FRACCIONAMIENTO (cGy) CONVENCIONAL HIPOFRACCIONAMIENTO

DOSIS FRACCIONAMIENTO MAMA (cGy) 200 cGy 267 cGy 180 cGy OTRAS

RT NODAL (ÁREAS GANGLIONARES) SI NO

BOOST SI NO

FECHA INICIO RT 16/04/2013 (dd/mm/aaaa)

FECHA FIN RT (Incluyendo si boost con 07/05/2013 (dd/mm/aaaa)

Usuario creador del CRD: GEMA HERRANDO PARRERO

Abís Nuevo CRD Guardar Cancelar

Figura 10. Datos de tratamientos realizados.

QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; Técnica de radioterapia en mama: 3D, IMRT, APBI (braquiterapia), RIO exclusiva; RT mama: radioterapia sobre la mama; RT pared torácica: Radioterapia sobre la pared torácica; RT nodal: Radioterapia sobre las áreas ganglionares; Boost: sobreimpresión sobre el lecho quirúrgico o la cicatriz; SIB: boost integrado; RIO: Radioterapia intraoperatoria; Gy: unidad de radiación en Gray como dosis total; cGy: dosis administrada en centigray diariamente.

Y finalmente como se muestra en la figura 11, los datos del seguimiento clínico, para determinar la situación actual del paciente y conocer las tasas de recaídas tanto locales como sistémicas, siendo necesario que cada centro realice los seguimientos de los casos clínicos de forma protocolizada.

Paciente H. U. LA FE

ID del paciente: 0036291 SIP del paciente: 2514205 Fecha de inclusión de datos: 01/02/2016

CRDs

- CRD Visita Basal
- CRD Visita Seguimiento
- CRD Visita Seguimiento

Seguimiento

ESTADO DEL PACIENTE

Pérdida de contacto con el paciente

SEGUIMIENTO

FECHA ÚLTIMA REVISIÓN 13/07/2017 (dd/mm/aaaa)

RECIDIVA LOCO-REGIONAL (mama y/o ganglionar) EXCLUSIVA Sí No

RESCATE RECIDIVA LOCAL Sí No

SITUACIÓN ACTUAL Viva Muerta

Figura 11. Datos de seguimiento.

Fecha de última revisión en dd(día), mm(mes), aaaa(año); recidiva locorregional: recaída local y áreas ganglionares; rescate de recidiva local: con cirugía, QT, RT y situación actual.

Posteriormente se ha trasladado la información de los CRD a la base de datos tipo IBM SPSS Statistics versión 26 de forma continua, y con controles periódicos para asegurar la correcta información de los datos recopilados en el CRD.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS: PROTECCIÓN DE LOS DATOS DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES

3.5.1 CONSIDERACIONES SOBRE INFORMACIÓN A LOS SUJETOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO. LA CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, ha sido preciso que el investigador, las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica puedan eventualmente acceder a la historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002.

El estudio inicialmente fue aprobado por el Comité ético de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CEIC DGSP y CSISP) el cuatro de mayo de 2015 proporcionando una muestra de 703 pacientes en las cuales no se habían registrado datos de tratamiento radioterápico ni seguimiento. Tras definir qué centros deseaban colaborar en la recogida de estos datos y con el cumplimiento de los criterios de inclusión el registro se redujo a 449 pacientes.

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se ha regido por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre. El estudio y todos los procedimientos implicados se han llevado a cabo de acuerdo con las normas de la Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95), la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre 2008) y

la normativa vigente con respecto a los estudios postautorización observacionales (orden SAS/3470/2009).

En todo momento se han cumplido las normas de protección de datos y confidencialidad en la recogida, envío, análisis y conservación de la información de los pacientes. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se ha regido por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Las candidatas a participar en el estudio deben tener el consentimiento informado con anterioridad a recibir el tratamiento radioterápico donde se especifica que pueden utilizarse sus datos para estudios y análisis posteriores garantizando en todo momento su confidencialidad según los principios establecidos por la Declaración de Helsinki, las Directrices del Buena Práctica Clínica (BPC) y la Conferencia Internacional sobre Armonización.

3.5.2 INTERFERENCIA CON LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO

Como estudio observacional, retrospectivo no ha supuesto modificación de los criterios de prescripción más asiduamente empleados por el médico responsable del paciente.

3.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA PARA LA CREACIÓN DE LA HERRAMIENTA SUMA

Tras revisar los datos y habiéndose definido la participación de cada uno de los centros colaboradores, en la figura 12 observamos la muestra obtenida tras tener en cuenta los criterios de inclusión, se excluyó una paciente pues el test genómico se realizó tras la recaída y no al diagnóstico del cáncer de mama.

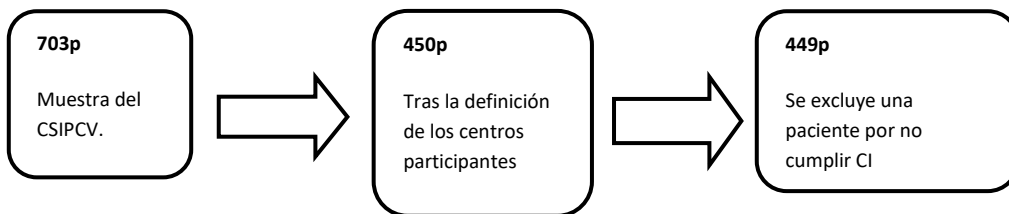


Figura 12. Tamaño definitivo de la muestra.

CSIPCV: Centro Superior de Investigación plan Oncológico de la C.V;

CI: Criterios de inclusión; p: pacientes.

3.7 DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES PRESENTES EN CRD

Para evitar la presencia de errores sistemáticos durante la recogida de datos, se ha procedido a categorizar sistemáticamente la mayoría de las variables de forma excluyente, con la intención de minimizar las probabilidades de error y homogeneizar el rango de valores para cada variable.

Todos los parámetros estudiados contemplaban la posibilidad de presentar un “valor perdido” (*missing value*), el cual es definido en las variables cualitativas como una categoría independiente y en las variables cuantitativas o temporales como un espacio vacío, quedando registrada esta información para el posterior análisis estadístico. Se definen a continuación todas las variables presentes en el CRD.

3.7.1 VARIABLES RELACIONADAS CON EL DIAGNÓSTICO y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

-La edad al diagnóstico se ha recogido como una variable cuantitativa continua que engloba edad en años, pero para homogeneizar se ha categorizado en tres subgrupos, por lo que a la hora del análisis se considera como variable cualitativa politómica en tres grupos ≤ 50 , 51-59 y ≥ 60 años.

-Variable cualitativa dicotómica que engloba el tamaño del tumor tipo T1, T2.

-Variable cualitativa dicotómica excluyente según afectación axilar tipo N0, N1mi, N1a.

-Anatomía patológica tipo carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma in situ, otros, se han clasificado como variables cualitativas nominales.

-Grado histológico como G1, G2, G3 se han categorizado como variables cualitativas.

-El tipo de cirugía se ha categorizado como variable cualitativa dicotómica en cirugía conservadora y radical.

-La realización de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) se ha categorizado como variable cualitativa dicotómica.

-La fecha de cirugía (dd/mm/aaaa) se ha categorizado como variable cuantitativa nominal expresada en día, mes y año.

-El estado de márgenes tipo R0 (libres>5mm), R1 (márgenes afectos microscópicamente), Rpróximos (1-5mm), como variables cualitativas dicotómicas.

-ILV (Invasión linfovascular): IVL+ (positiva), IVL- (negativa) como variables cualitativas dicotómicas.

-RE (Receptores hormonales de estrógenos+/++ débil o moderados: 10-60% como variable cualitativa dicotómica.

-RP (Receptores hormonales de progesterona) - negativos, débil o moderado positivo: 10-60% como variable cualitativa dicotómica.

-Ki-67: <20% o ≥20%, categorizado como variable cualitativa dicotómica.

-Atendiendo a las tres últimas variables descritas se han clasificado a los pacientes en luminal A, B y categorizado como variable cualitativa dicotómica.

3.7.2 VARIABLES DE COMORBILIDAD

Del mismo modo se ha categorizado en otras variables relacionadas con la comorbilidad y hábitos tóxicos del paciente como son la presencia o ausencia de obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo activo como variables cualitativas dicotómicas.

3.7.3 VARIABLES DE PLATAFORMAS GENÓMICAS

-Tipo de plataforma genética empleada: variable cualitativa dicotómica que incluye test OncotypeDx® y test MammaPrint®.

3.7.4 VARIABLES DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE

-Tratamiento sistémico adyuvante recibido se ha categorizado como variable cualitativa dicotómica.

-Quimioterapia (QT) y si han recibido hormonoterapia (HT) como variables cualitativas dicotómicas.

-Como variable cualitativa nominal el esquema de QT que incluye el tipo de agente administrado así también la fecha de inicio de QT (dd/mm/aaaa) y de fin (dd/mm/aaaa) expresadas en día, mes y año.

-Como variable cualitativa nominal el tipo de HT, Tamoxifeno (TAM) e inhibidor de aromatasa (IA) que incluye el tipo de fármaco, así como la fecha de inicio (dd/mm/aaaa) y la fecha de finalización del mismo (dd/mm/aaaa) expresada en día, mes y año.

-Radioterapia (RT) adyuvante como variable cualitativa dicotómica.

-Técnica RT categorizada como variable cualitativa dicotómica según técnica realizada: 3D (radioterapia técnica convencional tres dimensiones), IMRT (radioterapia con intensidad modulada), BT (braquiterapia), RIQ (radioterapia intraoperatoria).

-Dosis total en mama, el fraccionamiento como variable cuantitativa discreta expresada en Gy y en cGy respectivamente como variables cuantitativas discretas expresadas en Gy la dosis total y en cGy la dosis del fraccionamiento.

-Esquema de tratamiento RT como variable cualitativa dicotómica, RT-EC (tratamiento radioterápico con esquema convencional) y RT-EH (con esquema de hipofraccionamiento)

-RT nodal (Radioterapia de las áreas ganglionares locorreregionales), descripción los niveles ganglionares I, II, III y supraclavicular y si ha

recibido boost o sobreimpresión del lecho quirúrgico, así como el tipo de boost de forma secuencial o integrado, todas como variables cualitativas dicotómicas.

-Fecha inicio y fin de la RT como variables cuantitativas nominales expresadas en día, mes y año.

-Hospital donde recibe la irradiación como variable cualitativa nominal que incluye los centros del estudio: Hospital General de Castellón, Hospital La Fe de Valencia, Hospital Clínico de Valencia, Hospital San Juan de Alicante, Hospital General de Alicante, Hospital de La Ribera de Alzira, Hospital de Sagunto, Hospital General de Valencia.

3.7.5 VARIABLES DE SEGUIMIENTO

-Pérdida de contacto del paciente: variable cualitativa dicotómica.

-Fecha última revisión (dd/mm/aaaa): variable cuantitativa nominal expresada en día, mes y año.

-Recidiva locorregional (mama y/o ganglionar ipsilateral) exclusiva, localización de la recidiva local en mama, axila I-II-III, supraclavicular y mamaria interna, la recaída sistémica, así como la localización de la recidiva sistémica como variables cualitativas dicotómicas.

-Situación actual: Viva, fallecida o perdida, como variable cualitativa dicotómica.

Todos estos datos se han extraído del CRD y se han volcado a la base de datos para el análisis estadístico de nuestra muestra.

3.8 DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES DE RESULTADO PARA EL OBJETIVO PRIMARIO

Para alcanzar el objetivo primario del estudio se han categorizado las variables de riesgo clínico-anatomo-patológico y génico. Se han ponderado dichas variables atendiendo al mayor o menor riesgo de recaída con una puntuación mínima de 1 a máxima de 5. Esta puntuación ha sido determinada por el investigador acorde a los datos publicados sobre el riesgo de estos factores en la recidiva en cáncer de mama estadio precoz. Por lo que, a modo de ejemplo, las pacientes con menor riesgo de afectación serían las que presentaran los siguientes factores como edad mayor de 60 años, tamaño tumoral T1, G1, invasión linfovascular negativa, márgenes negativos, subtipo luminal A y Ki67 menor del 20% y por tanto se les asignará una puntuación mínima. También se han categorizado con puntuación las plataformas génicas, por ejemplo, una mayor puntuación en las pacientes designadas como alto riesgo tanto en la plataforma OncotypeDx® como Mammaprint®.

Tal y como se ha comentado anteriormente, se ha estratificado a los pacientes en tres rangos de edad atendiendo al riesgo de recaída, siendo este mayor en mujeres menores de 50 años con una puntuación máxima de 5 en comparación por ejemplo con mujeres mayores de 60 años con una puntuación de 2.

En cuanto a la comorbilidad entendida como la presencia de obesidad, hipertensión, diabetes mellitus o tabaquismo activo al diagnóstico de la enfermedad se le ha asignado una puntuación de 1, a aquellas pacientes que presentaban alguna de estas comorbilidades al estar asociada a un mayor riesgo de presentar cáncer.

Dado que se han definido con una puntuación numérica se considerarán posteriormente como variables cuantitativas continuas.

Se describen a continuación en la tabla 14 los parámetros que permiten categorizar los pacientes en grupos de riesgo mediante una puntuación de menor a mayor riesgo, con el fin de obtener una herramienta de clasificación del riesgo de recidiva para posteriormente analizar el objetivo primario del estudio.

Tabla 14. Puntuación de las variables en función del riesgo de recaída.

Variables cuantitativas: Puntuación de menor a mayor riesgo	1	2	3	4	5
Edad					
≤50años					•
51-59 años				•	
≥60 años		•			
Comorbilidad					
Obesidad(IMC>30Kg/m ²)	•				
Hipertensión arterial	•				
Tabaquismo activo	•				
Diabetes Mellitus	•				
Anatomía Patológica					
CDI				•	
CLI					•
Ca in situ		•			

Tamaño tumoral					
T1		•			
T2					•
Estado ganglionar					
pN0		•			
pN1mi				•	
pN1a					•
Márgenes					
R0		•			
R1					•
R próximos (1-5 mm)				•	
Invasión linfovascular					
ILV +					•
ILV -		•			
Grado histológico					
G1		•			
G2				•	
G3					•
Subtipo luminal					
Luminal A	•				
Luminal B (Her2-)			•		
Ki67					
Ki 67 ≥20					•
Ki67<20		•			
Mammaprint®					
Alto riesgo					•
Bajo riesgo		•			
OncotypeDx®					
RS bajo		•			
RS intermedio				•	
RS alto					•

IMC: índice de masa corporal; T1: tamaño tumor ≤2cm; T2: tamaño >2 cm pero < 5cm; Grado histológico G1 poco diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 indiferenciado; pN: afectación axilar tras cirugía; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; R0: márgenes libres y distantes > 5mm; R1: márgenes afectos o a < 1 mm; Rpróximios: entre 1 y 5 mm; ILV: invasión linfovascular.

Se ha asignado una puntuación a la administración de tratamiento adyuvante, siendo de 3 en el caso de recibir tratamiento hormonal y quimioterápico, dado que la administración de estas terapias está indicada en pacientes de mayor riesgo de recaída. Y puntuación 1 si solo han recibido tratamiento con hormonoterapia más radioterapia.

Posteriormente se ha creado el nomograma web a través de una aplicación HTML, Javascript y CSS que de forma rápida y sencilla determina una puntuación de riesgo con la inclusión de todas estas variables. Se puede acceder mediante este enlace de acceso libre y gratuito:

<https://form.jotformeu.com/cgarcia84/clingen>

3.9 DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES DE RESULTADO PARA LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

Supervivencia libre de progresión locorregional (SLP-L), definida como el intervalo que transcurre desde el fin del tratamiento quirúrgico a la progresión de enfermedad locorregional.

Supervivencia libre de progresión de metástasis a distancia (SLP-M), definida como el intervalo desde fin del tratamiento quirúrgico a la progresión sistémica.

Supervivencia global (SG) definida como el intervalo desde el fin del tratamiento quirúrgico al exitus.

Supervivencia causa específica (SCE) definida como el intervalo desde fin del tratamiento quirúrgico al fallecimiento por cáncer de mama.

3.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un análisis descriptivo mediante un cálculo de medias, de medidas de dispersión e intervalos de confianza del 95% para variables continuas y un cálculo de la distribución de frecuencias y de proporciones para las variables categóricas. El nivel de significación ha sido del 5 % y la potencia de las pruebas estadísticas aplicadas del 90%. Se han considerado significativos de diferencia los p-valores menores 0,05.

Para estudiar la validez del tamaño de la muestra nos hemos basado en el cálculo del tamaño muestral necesario para estudiar el efecto de un factor sobre el pronóstico de una enfermedad determinada, considerando la situación en la que el HR (Hazard ratio) asociado a dicho factor se estima por medio de un modelo de regresión de Cox univariante y multivariante. Así con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 90%, considerando un 10% de pérdidas por seguimiento, se necesitaban al menos 376 pacientes estudiadas para poder observar HR de 1,8. Siendo, el número total de pacientes que disponemos para el análisis de variables de 449 participantes.

Se ha realizado un análisis de inferencia entre la presencia de recaída y el valor de RS del test OncotypeDx® utilizando el test t de Student o en el caso de que no cumpla normalidad con su alternativa no paramétrica, prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. El test de Kolgomorov-Smirnov se ha utilizado para determinar si los datos se

ajustan con una distribución normal. Para la inferencia entre la recaída y el riesgo según el test Mammaprint® se ha utilizado el test de Chi-cuadrado y se ha aplicado el test de Fisher cuando alguna frecuencia esperada era menor de 5.

La Supervivencia libre de progresión locorregional y a distancia definida como el intervalo desde el fin del tratamiento quirúrgico a la progresión de enfermedad en los diferentes patrones de recaída tanto locales (en mama, axila y/o supraclavicular ipsilateral) como a distancia y la supervivencia global (SG) definida como el intervalo desde el fin del tratamiento oncológico al exitus, se han analizado utilizando el método de Kaplan- Meier.

Para calcular la herramienta CLINGEN suma se ha utilizado una puntuación numérica de las variables, representadas en tablas de frecuencia por casos y la puntuación obtenida. El análisis de regresión logística se ha empleado para predecir el resultado de la suma de variables y para comparar ambos tests genómicos Mammaprint® y OncotypeDx® con CLINGEN y valorar si difieren entre a la hora de clasificar el riesgo mediante tablas cruzadas de contingencia.

Analizamos la sensibilidad de la herramienta creada mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) que presentan la sensibilidad de la herramienta al comparar con los tests genómicos y produce resultados continuos, en función de los falsos positivos (complementario de la especificidad), para distintos puntos de corte. En la evaluación de la bondad de la prueba se ha utilizado el área bajo la curva (AUC).

Para validación de la prueba CLINGEN27 en nuestra población de estudio y definir si tiene utilidad para detectar la progresión de enfermedad se han realizado dos modelos de regresión logística binaria analizando progresión frente a libre de enfermedad primero en una muestra más homogénea según dos variables Grado histológico ≤ 2 y Cirugía Conservadora y posteriormente con toda la población incluyendo mastectomía con y sin radioterapia.

Para el análisis univariante de la relación de los factores de riesgo clínico-patológico y las plataformas con la puntuación de CLINGEN27 se ha utilizado el test T-Student para comparar la variable cuantitativa (CLINGEN) con las variables cualitativas dicotómicas previa determinación de la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene. Para las relaciones de la variable CLINGEN con las variables cualitativas politómicas se ha utilizado el test de ANOVA.

Todos los análisis y gráficos se han realizado con el software estadístico IBM SPSS Statistics versión 26.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 EVALUACIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y DE COMORBILIDAD QUE INFLUYEN EN LA RECAÍDA LOCORREGIONAL Y A DISTANCIA

A continuación, se detallan las características y la distribución de las diversas variables incluidas en la muestra.

4.1.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LA SERIE

Se analizan en la tabla 15 las características de las pacientes con cáncer de mama y estadio inicial desde febrero 2012 a febrero 2016.

La edad media al diagnóstico ha sido de 54 años (DT 14,5) con un rango de 38 a 71, de las cuales un 36% son menores de 50 años, un porcentaje similar en torno al 35,6% mayores de 60 años y el 18% restante entre 51 y 60 años. En la serie todo han sido mujeres al ser un criterio a la hora de solicitar la plataforma genética en el período de la recogida de datos.

Los antecedentes personales referidos como comorbilidad se han recogido en el 17,4% de la muestra dado que muchos de estos datos no se habían recopilado en las historias clínicas a la hora de realizar la anamnesis por lo que es complicado que quede constancia posterior en la base de datos. Se ha observado una incidencia de HTA en el 16,5% de las pacientes, diabetes mellitus en el 7,1% y obesidad ($IMC \geq 30$) en el 15,1%. En cuanto a los hábitos tóxicos se ha analizado el tabaquismo activo en el momento del diagnóstico y se encuentra en el 8,5%.

Una vez expuestos los datos demográficos de la población de estudio, se hará referencia a los datos clínico-patológicos. El tamaño tumoral medio es de 2,1 cm rango entre 1,9 y 2,3, siendo T2 el más frecuente. La presencia de micrometástasis ganglionares se ha identificado en el 19% de los pacientes mediante biopsia selectiva de ganglio centinela por OSNA (técnica molecular One Step Nucleic Acid Amplification) en el 44% y el grado histológico ha sido mayoritariamente G2. Sin signos de la invasión linfovascular en el 66,1% de la muestra y siendo el índice de proliferación Ki67 $\geq 20\%$ en el 42,6%. Tras el análisis pormenorizado de la muestra y atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión previamente comentados, la totalidad de la muestra ha presentado un diagnóstico anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante.

Tabla 15. Características de las pacientes y de la enfermedad.

Variables	n (%)
-Edad (años)	
≤50	162 (36%)
51-60	126 (28%)
>60	160 (35,6%)
ND	1(0,4%)
-Estadio T	
T1	200 (44,5%)
T2	249 (55,5%)
-Grado histológico	
G1	78 (17,4%)
G2	319 (71%)
G3	31 (7%)
ND	11 (4,6%)
-Estado axilar	
pN0	378 (84%)
pN1mic	67 (15%)
pN1	4 (1%)
-Vaciamiento axilar	90 (20%)
-BSGC (ganglio centinela)	359 (80%)
-Tratamiento locorregional	
-Cirugía conservadora con RT	360 (80%)
-Mastectomía sin RT	83(18%)
-Mastectomía con RT	6(2%)
-Márgenes	
R0	379 (84%)
R1	50 (11%)
Rpróximos (1-5mm)	20 (5%)
-Invasión linfovascular	
Presente	34 (7,6%)
Ausente	298 (66,4%)
ND	117 (26%)
-Ki67	
<20	258(57,4%)
≥20	191(42,6%)

-Tipo Luminal	
A	197 (44%)
B	252 (66%)
-Tratamiento sistémico	
QT+HT	136 (30%)
HT	313 (70%)

T1: tamaño tumor ≤2cm; T2:tamañotumor>2 cm pero < 5cm; G:Grado histológico G1 poco diferenciado; G2 moderadamente diferenciado; G3 indiferenciado; PN: afectación axilar tras cirugía; pN1mi: aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; R0: márgenes libres y distantes > 5mm; R1: márgenes afectos o a < 1 mm; Rpróximos: entre 1 y 5 mm; ND: no determinado.

En cuanto a las plataforma genómicas en la serie inicial de 703 pacientes, OncotypeDx® se ha pedido mayoritariamente en la provincia de Valencia, sobre todo en el Hospital Clínico en el 11,5% y Hospital La Fe en el 8,8%, también la misma plataforma en FIVO pero representando el 2,5% de los tests. Mammaprint® ha sido la plataforma en el Hospital General de Valencia en el 7,2% y en el resto de los centros. En la provincia de Alicante se ha solicitado la plataforma Mammaprint® en todos los hospitales y en la provincia de Castellón la plataforma OncotypeDx®, representando respectivamente el 38,5% y el 9,2% de los tests realizados.

Tras definir la muestra del estudio de 449 pacientes se han registrado tal como queda reflejado en la tabla 16, OncotypeDx® en el 49% de la población y el 51% restante Mammaprint®. Atendiendo a las recomendaciones ya referidas en el apartado de la introducción, para OncotypeDx® el score recurrence (RS) se ha considerado RS de bajo

riesgo < de 18, RS de riesgo intermedio entre 18 y 30, RS de alto riesgo \geq de 31. Para Mammaprint® como alto y bajo riesgo.

Tabla 16. Distribución de las plataformas empleadas y su clasificación por riesgo.

Test genómico n(%)	Clasificación por riesgo
OncotypeDx® (49%)	RS bajo (62,7%) RS intermedio (27,7%) RS alto (9,5%)
Mammaprint® (51%)	Alto Riesgo (38,4%) Bajo Riesgo (61,6%)

*RS (score recurrence) por OncotypeDx®;
Mammaprint®: Alto Riesgo y Bajo Riesgo.*

4.1.2 RESULTADOS DESCRIPTIVOS DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Atendiendo al tipo de procedimiento adyuvante administrado tras la cirugía, el 82% recibieron irradiación ya sea tras cirugía radical como conservadora. En el manejo axilar se ha realizado BSGC en el 80 % de los casos, siendo por técnica de OSNA en el 44%.

Dos han sido los fraccionamientos más frecuentemente empleados en nuestra muestra, RT-EC en el 51,6% y RT-EH en el 48,4% restante. En cuanto a la técnica de irradiación empleada, el 88,2% se han planificado con técnica 3D, y el 11,8% con técnica de Intensidad modulada (IMRT). A continuación, en la figura 13 se representa la distribución según los grupos de edad y la técnica empleada, predominando la técnica 3D en todos los grupos de edad. Las pacientes con cirugía conservadora han recibido sobreimpresión en el 67,6 %, estando indicado el boost por edad menor o igual de 60 años en el 51,6% de los casos y en el 16% por ser margen próximo o afecto microscópicamente.

Ninguna paciente ha recibido irradiación parcial exclusiva, al no cumplir los criterios establecidos por las principales sociedades internacionales (ASTRO y GEC-ESTRO), pero en una paciente la sobreimpresión del lecho se ha realizado con braquiterapia intersticial y otra con radioterapia intraoperatoria con electrones (RIO). En el resto de nuestra población a estudio el boost se ha administrado con radioterapia externa.

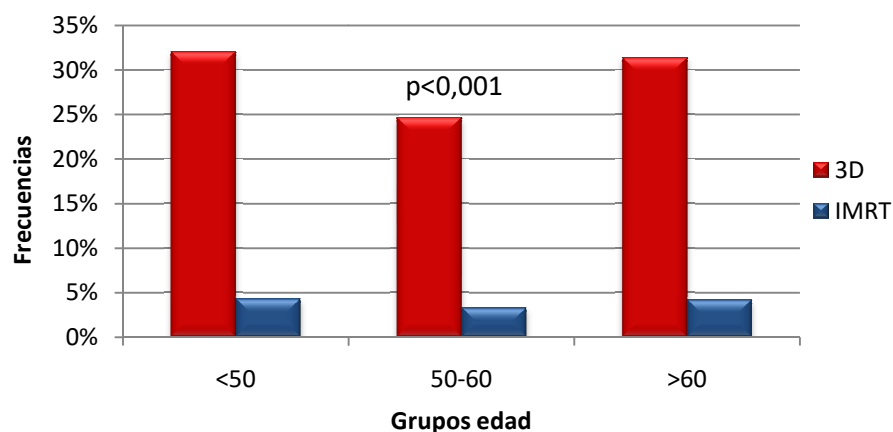


Figura 13. Técnica RT según grupos de edad.

En la tabla 17 se muestra el tratamiento de radioterapia sobre las áreas ganglionares que ha supuesto el 8,7% de las pacientes que han sido irradiadas. En total se ha documentado que se ha administrado en 32 pacientes, siendo el nivel axilar I/II el más frecuentemente irradiado tanto en pacientes pN0 como pN1. El nivel axilar III se ha irradiado en el 28% de las pacientes con RT nodal.

Tabla 17. Frecuencias de irradiación de áreas ganglionares (RT nodal).

Estadio ganglionar	RT axila I-II n (%)	RT axila III n (%)	RT supraclavicular n (%)
pN0	17p (53%)	1p (3,1%)	0
pN1	15p (47%)	8p (25%)	14p (43,7%)

RTaxila I-II (niveles I y II); RT axila III (nivel III); RT supraclavicular (área supraclavicular ipsilateral)

En las pacientes pN1, que incluye pN1mi y pN1a-b, también se ha irradiado el nivel supraclavicular en el 43,7%, es decir en todas menos en una y el nivel axilar I-II en el 100% de las pacientes con RT nodal, tal como se aprecia en la figura contigua 14. Ninguna paciente ha sido irradiada sobre la cadena mamaria interna ipsilateral. En el 91,3% de nuestra serie, los especialistas han cumplimentado que han recibido RT sobre el volumen mamario si se ha realizado cirugía conservadora o sobre la pared torácica en los casos de mastectomía si existía indicación, no recibiendo RT nodal de todos los volúmenes ganglionares, en este estudio no se ha documentado si han recibido irradiación de los niveles I-II de forma incidental al incluirse dentro de los tangenciales de tratamiento.

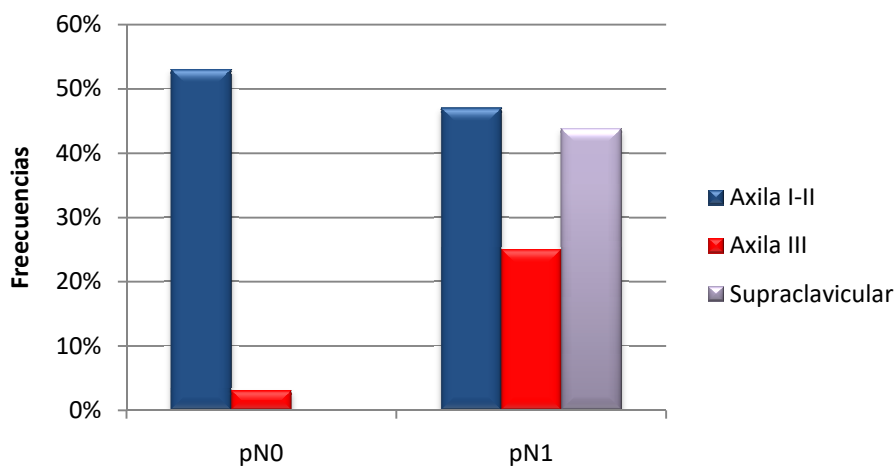


Figura 14. Radioterapia sobre áreas ganglionares (RT nodal) en 32 pacientes.

pN0: pacientes sin afectación axilar; pN1: incluye pN1mi: aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm y pN1: con 1 a 3 ganglios afectados.

En un 32% de los casos se ha modificado la decisión inicial de administración de tratamiento sistémico tras obtener el resultado de la plataforma genómica. De ahí la importancia de disponer de marcadores que nos permitan discernir el mejor tratamiento para cada uno de los pacientes.

El tratamiento adyuvante sistémico más frecuentemente empleado ha sido la hormonoterapia en el 67,7% ya sea con antiestrógenos en el 24% o con IA en el 43,7%. En el 27,3% se ha administrado además combinación de antraciclinas y taxanos.

4.1.3 DESCRIPCIÓN DE LAS RECAÍDAS LOCALREGIONALES Y METÁSTASIS A DISTANCIA POR CENTROS

Del total de las pacientes analizadas, el 1,5% ha presentado recaída localregional, sin enfermedad a distancia.

Teniendo en consideración los datos reportados por cada uno de los centros participantes, observamos en la tabla 18 que el 1,3% de las pacientes fueron exitus, solamente una fue cáncer específica, es decir debido a su enfermedad basal, la otra fue debida al desarrollo de una segunda neoplasia.

Tabla 18. Distribución por centros de la C.V. de recaídas localregionales, a distancia y exitus.

Hospital	Pacientes incluidos n (%)	Recaída localregional n (%)	Metástasis a distancia n (%)	Exitus n (%)
H. Sagunto	1 (0,2%)	0	0	0
H. Peset	14 (3,1%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
H.G. de Elda	11 (2,4%)	0	0	0
H.G. de Alicante	16 (3,6%)	0	0	0
H. Alzira	34 (7,6%)	0	0	0
H.G. Valencia	40 (8,9%)	0	0	0
H. SJ. Alicante	49 (10,9%)	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)
IVO	57 (12,7%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
H. U. La Fe	61 (13,6%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
H. P. Castellón	67 (14,9%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
H. C. Valencia	77 (17,1%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,5%)
TOTAL	449 (100%)	7 (1,5%)	5 (1%)	6 (1,3%)

H: Hospitales de la C.V.; exitus: fallecimiento oncológico o no oncológico; n: número de casos.

4.1.4 DESCRIPCIÓN DE LAS RECAÍDAS LOCORREGIONALES SEGÚN LAS VARIABLES

A continuación, para poder identificar los casos, paso a pormenorizar cada una de las características, dado que el número de recaídas presentadas, tal como cabe esperar es reducido. En la base de datos se corresponden las pacientes nominadas con los siguientes números (nº) 8, 25, 163, 204, 320, 429 y 439, apareciendo descritas en la tabla 19.

La edad media de las siete pacientes con recaída locorregional (RLR) ha sido de 54 años (DT 14,5) con rango de 38-71, tres de las cuales eran menores de 50 años y destacando una de ellas con 38 años de edad.

El primero de los pacientes analizados, sujeto número 8 presentaba una edad menor de 50 años y grado histológico moderado como únicos factores de riesgo recibiendo tratamiento con cirugía conservadora más RT y HT exclusiva. Al considerarse en la plataforma OncotypeDx® como bajo riesgo, se decidió HT y no QT. En cuanto a la irradiación recibió sobreimpresión por edad en el lecho quirúrgico hasta 60Gy.

En el siguiente de los casos, paciente número 25 se administró la QT adyuvante tras conocer el resultado de la plataforma genómica. En cuanto a la RT recibió boost sobre el lecho por edad y márgenes próximos alcanzando una dosis en lecho de 66Gy e irradiación de las áreas ganglionares por pN1mi tras BSGC.

En el número 163 se consideró de alto riesgo por factores clínico-patológicos, entre ellos la multicentricidad del tumor, la presencia de márgenes microscópicos afectos e invasión linfovascular presente, aunque el resultado de la plataforma genómica fue de bajo riesgo. Esta paciente recibió QT, HT y RT con esquema convencional más sobreimpresión con técnica de braquiterapia intersticial hasta una dosis de 63,5Gy (DBE: 65,9Gy).

En el número 204 presentó como factores de riesgo, el grado histológico G2, la presencia de invasión linfovascular y subtipo luminal B. La paciente recibió como tratamiento adyuvante hormonoterapia exclusiva y RT con sobreimpresión por la edad alcanzando 60Gy.

Los números 320 y 429, la primera se podría considerar de riesgo bajo de recaída salvo por su grado histológico y la número 429 de alto riesgo de recidiva por la presencia de factores tales como la afectación axilar, márgenes afectos, subtipo luminal B y resultado de alto riesgo por plataforma OncotypeDx®.

Se debe hacer una consideración especial en la paciente número 439 ya que presentaba factores de riesgo como la edad (38 años), la afectación axilar de 1 adenopatía tras vaciamiento axilar de 8 ganglios y los márgenes próximos. En este caso no recibió tratamiento con RT adyuvante tras la cirugía radical. El resultado de la plataforma fue de bajo riesgo y no recibió QT, esto nos hace plantear que existe un porcentaje de los pacientes en los que la plataforma no es una herramienta eficiente a la hora de discernir el

beneficio de recibir QT, siempre en el contexto del reducido número de eventos de la serie.

Tabla 19. Pacientes con recaída locorregional y tratamiento del tumor primario.

N:7	Edad (años)	T (cm)	N	G	ILV	R (márgenes)	Subtipo Luminal	Plataforma	RS	Tratamiento RT
8	49	T1	N0	G2	No referenciado	R0	L.A	OncotypeDx®	RS bajo	Cir conser + RT (50Gy) +boost
25	48	T1	N1mi	G2	No referenciado	R próximos	L.A	Mammaprint®	Alto riesgo	Cir conser + RT (50Gy) +boost
163	54	T2	N0	G1	Sí	R1	L.A	Mammaprint®	Bajo riesgo	Cir conser + RT (50Gy) + boost
204	59	T1	N0	G2	Sí	R0	L.B	Mammaprint®	Bajo riesgo	Cir conser + RT (40,05Gy) + boost
320	71	T2	N0	G2	No	R0	L.A	OncotypeDx®	RS bajo	Cir conser + RT (40,05Gy) no boost
429	60	T2	N1mi	G1	No	R1	L.B	OncotypeDx®	Alto RS	Cir conser+RT (50Gy) +boostBT
439	38	T1	N1a	G2	No referenciado	Rpróximos	L.A	OncotypeDx®	RS bajo	MRM+No RT

T: tamaño tumoral; N: afectación ganglionar; N0: sin afectación; N1mi: micrometástasis; G: grado histológico; ILV: invasión linfoscavular; No referenciado: no se ha recogido el dato; Subtipo Luminal: L.A tipo A o L.B tipo B; Plataforma genómica: OncotypeDx®, Mammaprint®; RS: Score recurrence; Tratamiento RT: tratamiento RT realizado; RT + boost: radioterapia más sobreimpresión del lecho en Gy; BoostBT: sobreimpresión con braquiterapia; No RT: no radioterapia; MRM: cirugía radical; Cir conser: cirugía conservadora.

4.1.5 LOCALIZACIÓN DE RECAÍDAS LOCORREGIONALES Y RESCATE DE LA PROGRESIÓN

De las siete pacientes (1,5%) con recaída locorregional, el 0,2% se ha localizado en el lecho de la cicatriz tras mastectomía, el 0,4% en mismo cuadrante pero no el lecho de la intervención, el 0,6% en diferente cuadrante y 0,2% en el lecho quirúrgico tras la cirugía conservadora.

Al analizar la localización de las recaídas y el tratamiento que habían recibido previamente observamos que salvo en una paciente todas han recibido RT adyuvante e incluso sobreimpresión por presentar factores de riesgo. El patrón de las recaídas y su manejo terapéutico tras la recaída locorregional se refleja en la tabla 20.

El primero de los sujetos, número 8 presentó una recidiva en lecho quirúrgico o mismo cuadrante no quedando suficientemente claro en la evolución clínica recogida, la cual se rescató con mastectomía y la administración de una segunda línea de quimioterapia, cambiando únicamente en esta paciente el subtipo molecular tras biopsia de recidiva de luminal A a luminal B.

En el paciente número 25 con recaída en otro cuadrante, se mantuvo el mismo subtipo luminal y se extirpó la recidiva con mastectomía recibiendo con posterioridad tratamiento con hormonoterapia.

En los casos 163 y 204 recayeron en mismo cuadrante recatándose con mastectomía. El subtipo molecular en ambas se mantuvo como

luminal B, pero en la 163 con mayor negativización de receptores de progesterona.

En paciente número 320 presentó la recaída en otro cuadrante y se rescató con mastectomía. La 439 fue la única paciente que no había recibido radioterapia y recayó en la cicatriz de mastectomía por lo que fue necesaria una exéresis de la lesión, posterior tratamiento con quimioterapia y hormonoterapia. Todos los sujetos con recaída locorregional hasta el momento de esta revisión permanecen vivos sin enfermedad.

Tabla 20. Localización de las recaídas locorregionales y tratamiento de rescate.

N:4	ILE-L m(meses)	Localización recaída locorregional	Rescate	Cirugía de rescate	QT-HT	RT	PE a distancia	Viva
8	110 m	Lecho cicatriz tumorectomía (mismo cuadrante)	Sí	Mastectomía	Sí	No	No	Sí
25	72 m	Otro cuadrante	Sí	Mastectomía	Sí	No	No	Sí
163	67 m	Mismo cuadrante	Sí	Mastectomía	Sí	No	No	Sí
204	75 m	Mismo cuadrante	Sí	Resección recaída	Sí	No	No	Sí
320	56 m	Otro cuadrante	Sí	Mastectomía	Sí	No	No	Sí
429	60 m	Otro cuadrante	Sí	Mastectomía	Sí	No	No	Sí
439	55 m	Cicatriz mastectomía	Sí	Resección recaída	Sí	No	No	Sí

ILE-L m: intervalo en meses libre a la progresión locorregional; Cirugía de rescate: realizada en el rescate de la recidiva; Lecho Qx: área de intervención quirúrgica; QT-HT: quimioterapia u hormonoterapia en el rescate; RT: radioterapia realizada en el rescate; PE a distancia: progresión de enfermedad a distancia.

4.1.6 DESCRIPCIÓN DE RECAÍDAS A DISTANCIA SEGÚN LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

En cuanto a la progresión a distancia, cinco presentaron afectación metastásica, lo que representa el 1% del total. Tres pacientes (0,6%) con metástasis óseas y dos con progresión hepática (0,4%).

De los factores clínico-patológicos de riesgo analizados, el 0,9% presentaban un tamaño tumoral mayor de 2cm y el 0,9% con grado histológico moderado.

No se encontraron factores anatomo-patológicos de riesgo como la invasión linfoscavular ni márgenes afectos, salvo un paciente con márgenes R1 que también presentaba el grado histológico moderado, así como subtipo luminal B y afectación axilar. Como vemos en la tabla 21, destacar una paciente con RS score intermedio por plataforma OncotypeDx®, el resto por Mammaprint® siendo 0,6% de bajo riesgo y el 0,2% de alto riesgo. Siendo necesario disponer de herramientas que tengan una mayor sensibilidad y especificidad a la hora de subclasificar a los pacientes, para mejorar así la selección terapéutica y alcanzar mayor eficacia.

Tabla 21. Descripción de factores clínicos-patológicos, moleculares y genéticos en las progresiones a distancia.

N:5	Edad	T	N	G	IVL	R(márgenes)	Subtipo Luminal	Plataforma	RS	Tratamiento RT	Tratamiento QX
4	52	T2	N1a	G1	No referenciado	R0	L.B	OncotypeDx®	RS intermedio	No RT	MRM
102	58	T1	N0	G2	No referenciado	R0	L.B	Mammaprint®	Alto riesgo	RT (50Gy) +boost	Cir conser
340	33	T1	N1mi	G2	No	R1	L.B	Mammaprint®	Bajorriesgo	RT (40,05 Gy) +boost 15 Gy	Cir conser
344	63	T1	N0	G2	No	R0	L.B	Mammaprint®	Bajo riesgo	RT (50Gy) +boost 10Gy	Cir conser
446	58	T1	N0	G2	No	R0	L.A	Mammaprint®	Bajo riesgo	No RT	MRM

T: tamaño tumoral; N: afectación ganglionar; G: grado histológico; Rmárgenes: R0: márgenes libres; R1: márgenes microscópicos afectos; Subtipo molecular L.A: Luminal A; L.B: Luminal B; RS: riesgo genético por la plataforma; Tratamiento RT: tratamiento radioterápico recibido en el tumor primario; No RT: no radioterapia adyuvante; No boost: no sobreimpresión; 40,05 Gy: dosis total recibida en Gray; Tratamiento Qx: tratamiento quirúrgico recibido del tumor primario; MRM: cirugía radical; Cir conser: cirugía conservadora.

Dos de los pacientes que presentaron progresión a distancia, solo una falleció por muerte cáncer específica en el contexto de un fallo fulminante hepático, tal como se especifica en la tabla 22.

Tabla 22. Descripción de la localización de la progresión a distancia y el rescate a la progresión.

n:5	Localización enfermedad a distancia	ILE en meses (m)	Subtipo luminal	Rescate con QT	Viva
4	Hepáticas	84 m	Luminal B ¹	Sí	No
102	Óseas	83 m	Luminal B	Sí	Sí
340	Hepáticas	55 m	Luminal B	Sí	Sí
344	Óseas	54 m	Luminal B	Sí	Sí
446	Óseas	36m	Luminal A	Sí	Sí

n: número de pacientes; ILE (m): intervalo libre de enfermedad en meses; Rescate con QT: rescate de la progresión a distancia con quimioterapia; ¹Cambio en subtipo luminal tras recaída.

4.2 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCORREGIONAL (SLP-L) Y GLOBAL (SG) EN 449 PARTICIPANTES

El periodo medio de seguimiento de los pacientes ha sido de 63,2 meses (DT 9,1) con rango de 17 a 96 meses. En la figura 15 se aprecia la supervivencia libre de progresión locorregional (SLP-L) actual que ha sido del 98,4%. Se han detectado 7 recaídas locorregionales (una en cicatriz tras mastectomía, dos en mismo cuadrante próximos al lecho quirúrgico, tres en cuadrante diferente y una en el lecho quirúrgico tras cirugía conservadora) y la supervivencia global actual del 98,7% con seis fallecimientos.

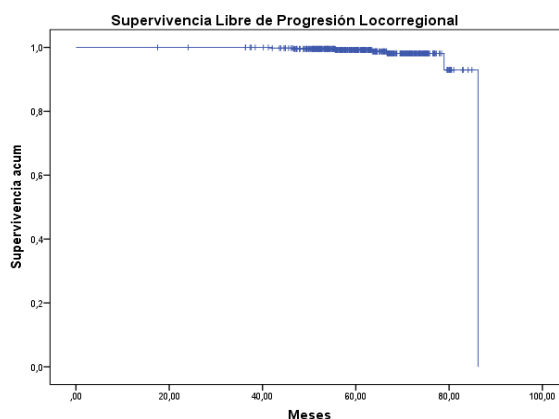


Figura 15. Supervivencia libre de progresión locorregional con un seguimiento medio de 63,2 meses.

La supervivencia libre de metástasis a distancia ha sido del 98,8% con 5 recaídas a distancia (dos con metástasis hepáticas y tres a nivel óseo).

4.2.1 ANÁLISIS DE LA SLP-L SEGÚN EL TRATAMIENTO RECIBIDO Y PLATAFORMA GENÓMICA

En la figura 16 se representan los resultados totales en cuanto a la supervivencia libre de progresión locorregional (SLP-L) atendiendo al tratamiento recibido con irradiación comparando Cx+RT (cirugía conservadora más RT) versus Cx sin RT (cirugía radical sin RT), obteniendo una HR de 1,23; IC95%(0,14-10,53) con una Log Rank p-valor=0,850, observando de forma clínica que seis eventos de recaída han ocurrido con RT y uno sin RT.

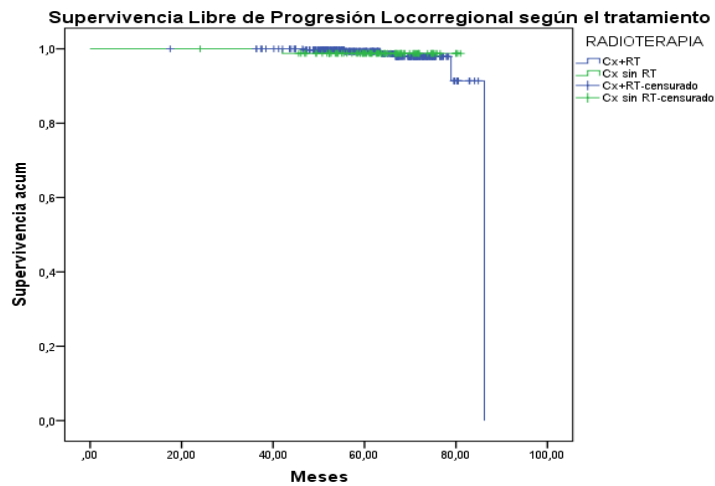


Figura 16. Supervivencia libre de progresión locorregional según el tratamiento local.

*Cx+RT: cirugía conservadora más radioterapia;
Cx sin RT: cirugía radical sin radioterapia.*

Al comparar la SLP-L en función de las plataformas genómicas tal como apreciamos en figura 17, observamos clínicamente cuatro recaídas con el test OncotypeDx® y tres con Mammaprint®, del mismo modo no se objetivaron diferencias atendiendo al test genómico empleado, con HR de 1,02; IC95% (0,20-5,06) y con Log Rank p-valor=0,980.

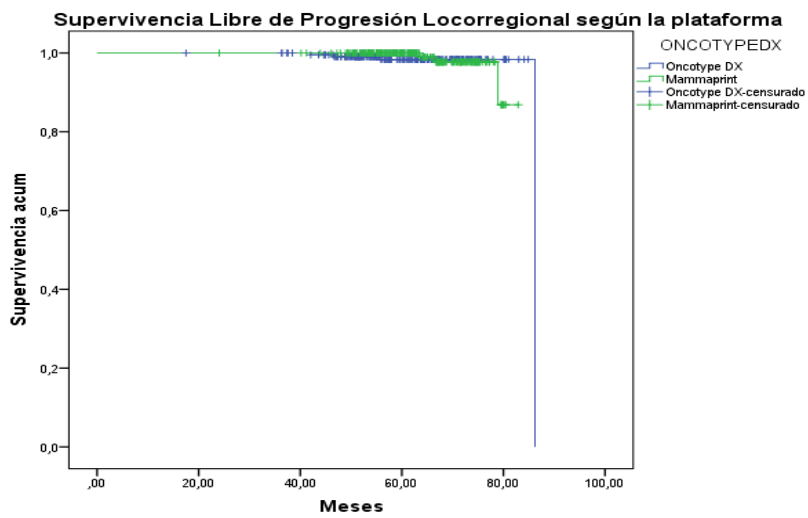


Figura 17. Supervivencia libre de progresión locorregional, según plataforma genómica.

Plataformas genómicas por OncotypeDx® y Mammaprint® en meses.

4.2.2 ANÁLISIS DE LA SG SEGÚN EL TRATAMIENTO RECIBIDO Y PLATAFORMA GENÓMICA

En la figura 18 vemos la supervivencia global (SG) actual que ha sido del 98,7%, de los cuales solo el 0,2% por cáncer específica debido a cáncer de mama y el 0,2% restante debido al desarrollo de una segunda neoplasia.

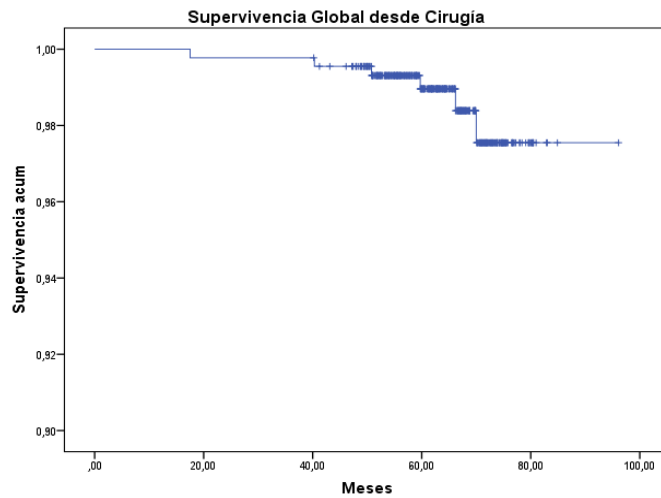


Figura 18. Supervivencia global en meses.

Si comparamos la supervivencia global atendiendo al procedimiento terapéutico locorregional realizado, sólo se registraron eventos de exitus en el subgrupo de cirugía más radioterapia. Se presentó un caso de muerte debido a cáncer de mama. Esta paciente presentaba factores de mal pronóstico como RS por OncotypeDx® intermedio y subtipo luminal tipo B y

fue tratada con cirugía conservadora más radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia adyuvante. El resto fueron debidas a otros motivos, y destacando factores de comorbilidad asociada de forma significativa con los eventos de exitus como la diabetes mellitus ($p=0,006$) y la obesidad ($p=0,046$). Tal como se representa en la figura 19, en la SG no se objetivaron diferencias entre ambos tratamientos con una p-valor Log Rank= 0,450.

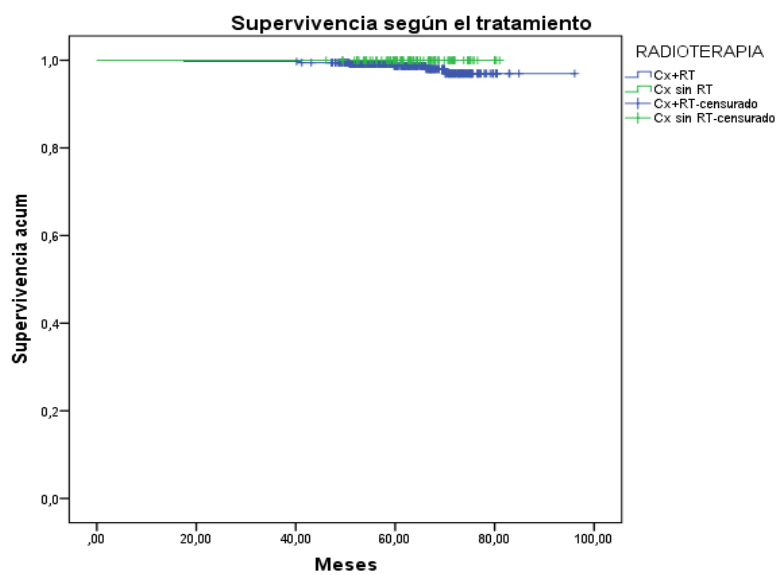


Figura 19. Supervivencia global atendiendo a los tratamientos recibidos.

Cx +RT: cirugía conservadora más radioterapia;
Cx sin RT: cirugía radical sin radioterapia.

Al comparar los eventos de exitus que acontecieron atendiendo al tipo de plataforma empleado en la figura 20 no se reportaran diferencias reseñables en cuanto al test genómico empleado. A la hora de determinar el riesgo por medio de plataforma genómica, dado que cinco de los seis eventos ocurren en el grupo de la plataforma OncotypeDx®, obtenemos una HR de 5,06; IC95% (0,59-43,38) y una p-valor Log Rank= 0,130.

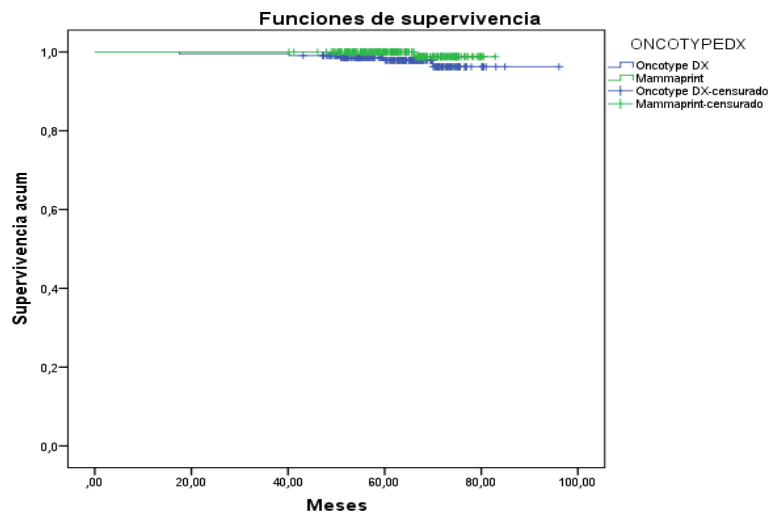


Figura 20. Supervivencia global según plataforma genómica.

Plataformas genómicas: OncotypeDx® y MammaPrint®.

4.3 CÁLCULO DE LA HERRAMIENTA CLINGEN27

Se ha creado una nueva variable suma de factores clínico-patológicos, moleculares y genéticos, para la que hemos empleado el siguiente acrónimo CLINGEN. Las siglas CLIN hacen referencia a los datos clínico-patológicos y GEN para los aspectos genéticos. Es por ello que cada una de estas variables se ha puntuado atendiendo al riesgo de recaída reportado en la bibliografía.

Se ha denominado variable CLINGEN suma según el test genético, con una puntuación de 2 para bajo riesgo en OncotypeDx® y Mamaprint®, una puntuación de 4 para intermedio de OncotypeDx® y alto riesgo para ambas plataformas un valor de 5. En cuanto a los datos de comorbilidad como hipertensión arterial (HTA), obesidad, tabaquismo y diabetes mellitus (DM), se contabilizaban como 1 en el caso de presentar alguna de estas patologías subyacentes y cero en el caso de ausencia de comorbilidad.

Esta se ha sumado a las categorías clínicas de edad, tipo de cirugía, histología resultante del análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica como carcinoma lobulillar, carcinoma ductal infiltrante y carcinoma ductal in situ, resultados patológicos tras cirugía como pT, pN, grado histológico, invasión linfovascular (ILV), márgenes quirúrgicos (R0 libres, R1 como afectos microscópicamente y R próximos entre 1-5 mm), subtipo molecular (A, B) y Ki67 que se han presentado en el apartado de categorización de variables por puntuación en función del riesgo de recaída. Todo esto se ha

realizado para poder crear la herramienta y estratificar a las pacientes en función del riesgo y por tanto orientar en posibles trabajos prospectivos y randomizados la mejor opción terapéutica.

Finalmente se ha obtenido una puntuación suma representada en la siguiente tabla 23 con la frecuencia por casos y la puntuación obtenida. Tal como podemos observar en la tabla previamente referenciada, 42 pacientes han obtenido una puntuación de 27, con un porcentaje acumulado del 47,7%, considerándose éste nuestro punto de inflexión en la población de estudio.

Tabla 23. Frecuencias de casos según las puntuaciones de riesgo.

CLINGEN suma					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	16,00	2	,4	,4	,4
	17,00	2	,4	,4	,9
	18,00	3	,7	,7	1,6
	19,00	1	,2	,2	1,8
	20,00	5	1,1	1,1	2,9
	21,00	13	2,9	2,9	5,8
	22,00	11	2,4	2,4	8,2
	23,00	29	6,5	6,5	14,7
	24,00	19	4,2	4,2	18,9
	25,00	37	8,2	8,2	27,2
	26,00	50	11,1	11,1	38,3
	27,00	42	9,4	9,4	47,7
	28,00	47	10,5	10,5	58,1
	29,00	32	7,1	7,1	65,3
	30,00	40	8,9	8,9	74,2
	31,00	27	6,0	6,0	80,2
	32,00	29	6,5	6,5	86,6
	33,00	20	4,5	4,5	91,1
	34,00	15	3,3	3,3	94,4
	35,00	7	1,6	1,6	96,0
36,00	9	2,0	2,0	98,0	
37,00	4	,9	,9	98,9	
38,00	3	,7	,7	99,6	
39,00	1	,2	,2	99,8	
40,00	1	,2	,1	100,0	
Total		449	100,0	100,0	100,0

CLINGEN suma: suma de todas las puntuaciones de las variables de riesgo que representa la nueva herramienta denominada CLINGEN; Frecuencia: número de casos; Porcentajes: en %; Total: puntuaciones obtenidas.

En la tabla 24 los valores observados parecen decantar el punto de corte para diferenciar los de alto riesgo de los de bajo, sobre un punto próximo al 27.

Tabla 24. Medidas de centralización y dispersión de CLINGEN.

Estadísticos		
CLINGEN suma		
N	Válidos	449
	Perdidos	0
Media		27,8953
Mediana		28,0000
Desviación típica		4,12150
Varianza		16,987
Mínimo		16,00
Máximo		40,00

Y se ha determinado en la figura 21, de forma representativa en un histograma, cuando el valor es menor o igual a 27 se definen como pacientes por CLINGEN de bajo riesgo y de alto riesgo si es mayor de 27.

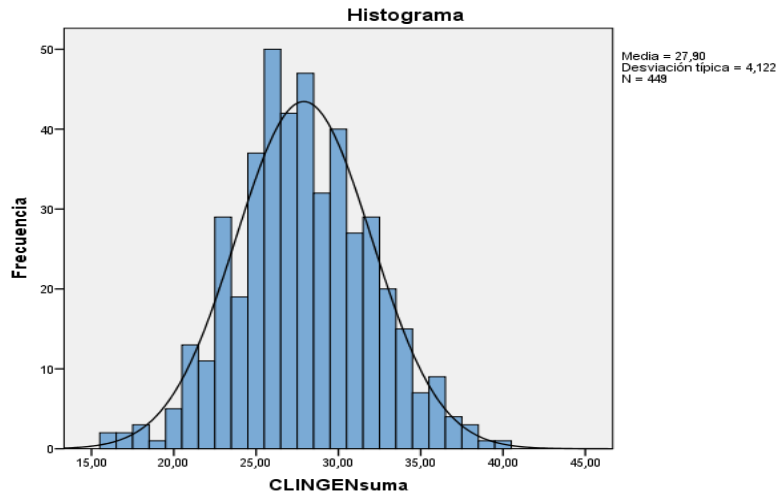


Figura 21. Histograma del valor CLINGEN suma.

Si bien, este valor puede ser erróneo, dado que el 50% de los pacientes no van a ser de alto riesgo y el restante de bajo riesgo. Por ello se ha realizado un estudio más detallado para determinar la sensibilidad. Se ha realizado una selección de pacientes para proceder a un estudio detallado con el objetivo de determinar la sensibilidad y especificidad de la herramienta CLINGEN comparando con las plataformas genómicas Mammaprint® y OncotypeDx®.

Para una mayor homogenización de la muestra se han seleccionado los pacientes con grado histológico menor o igual 2 y tipo cirugía como conservadora obteniendo un total de 319 p y se han obtenido los siguientes resultados en la curva ROC al estudiar el riesgo por las plataformas. Además, se ha agrupado el riesgo intermedio y alto de OncotypeDx® como ALTO riesgo para obtener dos variables para comparar y se ha enfrentado al RIESGO SUMA CLINGEN en valores numéricos. De esta forma podemos obtener un punto de corte de SUMA CLINGEN que se aproxime a los riesgos de las plataformas con valores de especificidad y sensibilidad. A continuación, se presenta la Curva ROC del valor de CLINGEN con respecto alto y bajo riesgo por plataformas de forma conjunta en figura 22.

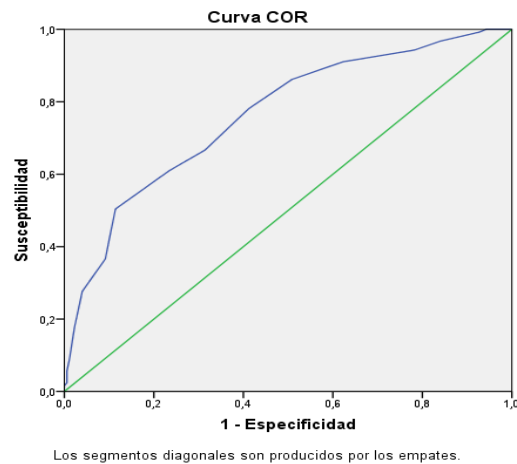


Figura 22. Curva ROC de CLINGEN respecto a plataformas genómicas.

El AUC obtenido con valor de 0,76 IC95%(0,70-0,81); $p < 0,001$ y observamos en la tabla 25 que para el valor de CLINGEN que se ha comentado, la sensibilidad sería del 78% y especificidad del 58,9%.

Conceptos estadísticos de aplicación para la validación de la herramienta CLINGEN:

-Curva ROC o análisis ROC (Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor): nos servimos de esta representación gráfica para comparar dos características operativas de la herramienta CLINGEN como son su sensibilidad frente a su especificidad en nuestra población de estudio. Es la representación de la razón o ratio de verdaderos positivos (VPR) frente a la razón o ratio de falsos positivos (FPR) también según se varía el umbral de discriminación.

-VP (verdadero positivo): en nuestra muestra cuando el resultado de CLINGEN es positivo es decir mayor de 27 y el valor obtenido es positivo para recaída.

-FP (falso positivo): cuando el resultado de CLINGEN es mayor de 27 y el valor obtenido es negativo para recaída.

-VN (verdadero negativo): cuando el resultado de CLINGEN es menor o igual de 27 y el valor obtenido es negativo para recaída.

FN (falso negativo): cuando el resultado de CLINGEN es menor o igual de 27 y el valor obtenido es positivo para recaída.

-Sensibilidad: Es la fracción de VP. Elegimos que nuestra herramienta sea muy sensible para detectar el mayor número de recaídas. Nos indica la capacidad de CLINGEN para detectar recaídas en pacientes con puntuación mayor de 27. Son pacientes denominadas de alto riesgo con mayor probabilidad de recaer.

-Especificidad: Es la fracción de VN. Nos indica la capacidad de CLINGEN para detectar la no recaída en puntuación menor o igual de 27, que son las pacientes que consideramos de bajo riesgo y con menor probabilidad de recaer.

-Área bajo la curva: Denominada como AUC, es decir, define la probabilidad de que la herramienta detecte la recaída. Si se sitúa entre 0,60-0,75 es un test regular de detección de recaídas. Si se sitúa entre 0,75-0,90 es un test bueno y próximo a 1, muy bueno o excelente.

-Tablas de contingencia: para poder comparar múltiples variables, en nuestro caso CLINGEN con Mammaprint® y OncotypeDx® con las variables clínico-patológicas así como con los eventos de progresión.

Tabla 25. Sensibilidad y Especificidad de CLINGEN27.

Coordenadas de la curva		
Positivo si es \geq que	Sensibilidad	Especificidad
19,0	1,000	0
20,5	1,000	0,006
21,5	1,000	0,057
22,5	,992	0,074
23,5	,967	0,16
24,5	,943	0,217
25,5	,911	0,377
26,5	,862	0,491
27,5	,880	0,589
28,5	,667	0,686
29,5	,610	0,766
30,5	,504	0,886
31,5	,366	0,909
32,5	,276	0,96
33,5	,179	0,977
34,5	,089	0,989
35,5	,057	0,994
36,5	,024	1,000
37,5	,016	1,000
38,5	,008	1,000
40,0	,000	1,000

Posteriormente en la figura 23, se realiza el análisis para observar la clasificación por riesgo según la plataforma, comparando CLINGEN y sus dos categorías de riesgo con las dos de MammaPrint®.

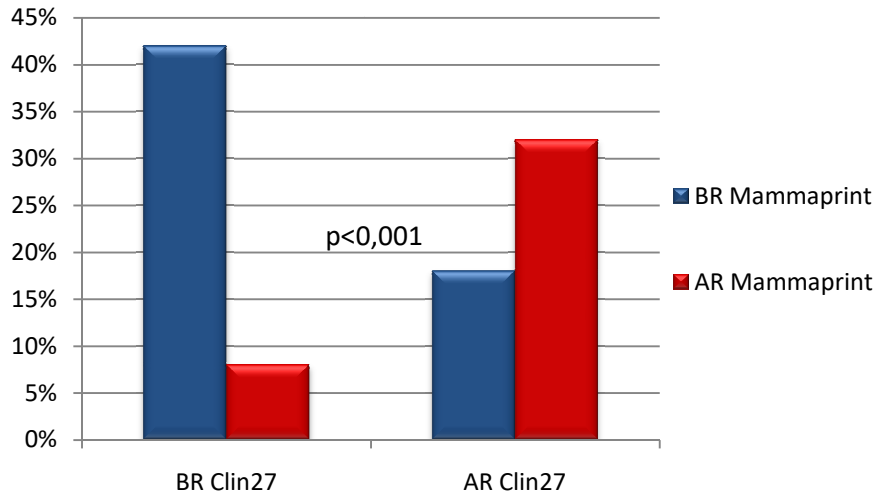


Figura 23. Relación de CLINGEN 27 y MammaPrint® en la muestra total (n=449).

BR MammaPrint®: bajo Riesgo; AR MammaPrint®: alto riesgo; BR Clin27: bajo riesgo por CLINGEN; AR clin27: alto riesgo por CLINGEN.

Siendo necesario para comparar con OncotypeDx®, unificar en dos categorías las variables de OncotypeDx® agrupando las pacientes con RS intermedio en el grupo de alto RS, tal como se aprecia en figura 24, obteniendo dos grupos bajo y alto Riesgo y así poder comparar con las dos variables bajo riesgo y alto de CLINGEN.

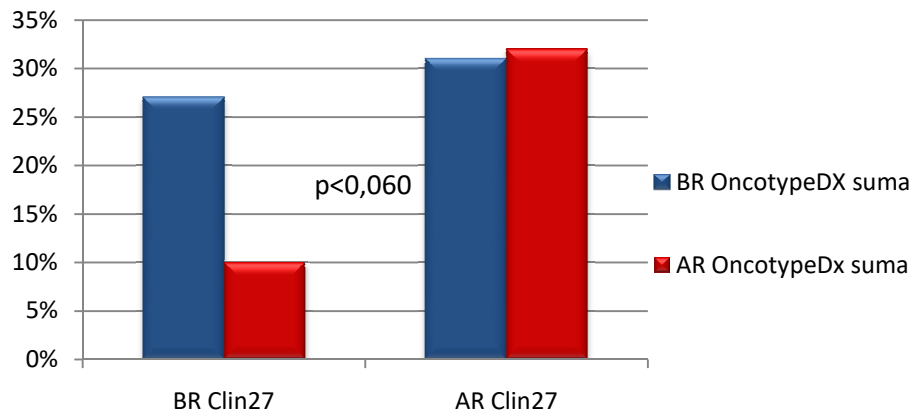


Figura 24. Representación de CLINGEN 27 y OncotypeDx® con variables unificadas.

BR Clin27: bajo riesgo; AR Clin 27: alto riesgo; BR OncotypeDx® suma: bajo riesgo suma de variables en dos categorías para OncotypeDx®; AR OncotypeDx® suma: alto riesgo suma de variables en dos categorías para OncotypeDx®.

Se ha representado en la figura 25 el conjunto total de las plataformas tanto por Mammaprint® como OncotypeDx® unificado con CLINGEN, donde vemos una distribución heterogénea de las puntuaciones del riesgo, aunque observamos que el BR (bajo riesgo) de CLINGEN coincide más frecuentemente con BR por Mammaprint® en un 42% y BR por OncotypeDx® en un 27%.

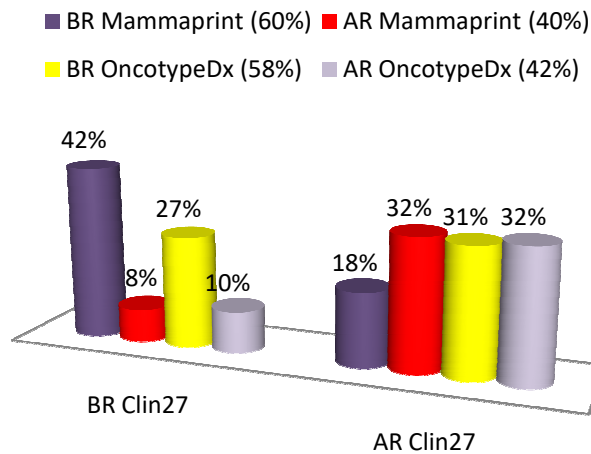


Figura 25. Representación CLINGEN 27 con plataformas genómicas unificadas.

AR: puntuación alto riesgo; BR: puntuación bajo riesgo tanto por OncotypeDx®, MammaPrint®, CLINGEN.

También se han presentado en la figura 26, los resultados agrupados para ambas plataformas, es decir agrupando todas las pacientes de Bajo riesgo por MammaPrint® y OncotypeDx® y todas las pacientes de Alto riesgo por dichas plataformas para comparar con Bajo riesgo y Alto riesgo por CLINGEN, con un p-valor <0,001.

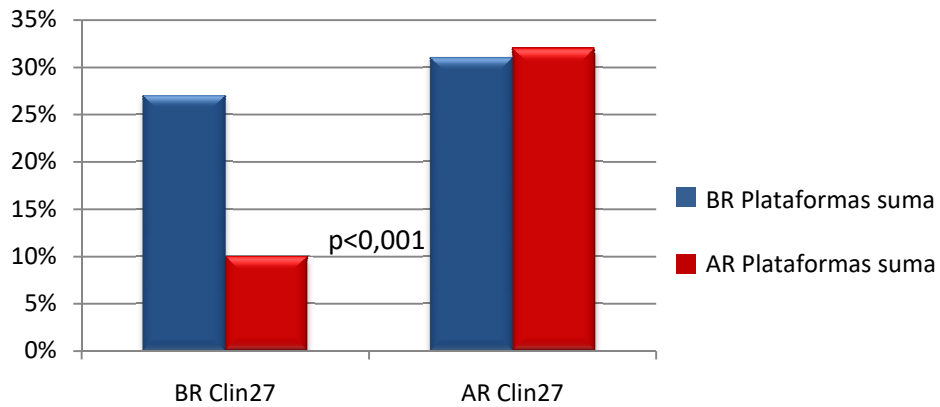


Figura 26. Representación de CLINGEN27 y plataformas suma.

BR plataforma suma: bajo riesgo en plataformas; AR plataformas suma: alto riesgo suma de ambas plataformas; BR Clin 27 y AR Clin 27: bajo riesgo y alto riesgo por CLINGEN.

En la siguiente tabla se resumen las principales características de la herramienta que tiene en cuenta tanto los factores clásicos como los genéticos. Tal como se aprecia en la tabla 26 se representa la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPP), falso negativo (FN), falso positivo (FP).

Tabla 26. Estudio diagnóstico de CLINGEN.

Características	Distribución	IC95%
Sensibilidad	78,0%	69,9%-84,5%
Especificidad	58,9%	51,5%-65,9%
VPP	57,1%	49,6%-64,4%
VPN	79,2%	71,5%-85,3%
Proporción FP	41,1%	34,1%-48,5%
Proporción FN	22,0%	15,5%-30,1%
Exactitud	66,8%	61,2%-71,9%
Oddsratio	5,09	3,02-8,58

Con lo cual, podemos decir que la herramienta CLINGEN podría aproximarse al resultado de las plataformas, pero incluyendo no solo resultados genéticos, sino también clínicos. Sin embargo, para la validación general de CLINGEN, se debería contar con más eventos para mejorar los resultados en especificidad.

Es por ello que para la validación de la herramienta en nuestra población de pacientes y dado el reducido número de eventos, se ha creado una variable que comprende ambos eventos tanto locorregional como a distancia. El objetivo es determinar si la herramienta CLINGEN detecta las progresiones, considerando que los eventos de recaída presentarán una puntuación CLINGEN mayor de 27. Se han detectado doce progresiones, siete progresiones locorregionales y cinco a distancia. Para ello, se han realizado 2 modelos de regresión logística binaria (progresión versus libre de enfermedad), en un primer momento con los 319 pacientes seleccionados para obtener una muestra más homogénea (Grado histológico ≤ 2 y Cirugía

Conservadora) y posteriormente con la totalidad de las pacientes disponibles en la base de datos. En las 319 pacientes el riesgo observado en el análisis crudo ha sido del OR=1,10; IC95% (0,88-1,35); p=0,459, representado en la figura 27, no siendo satisfactorio el resultado dado que además se pierden eventos.

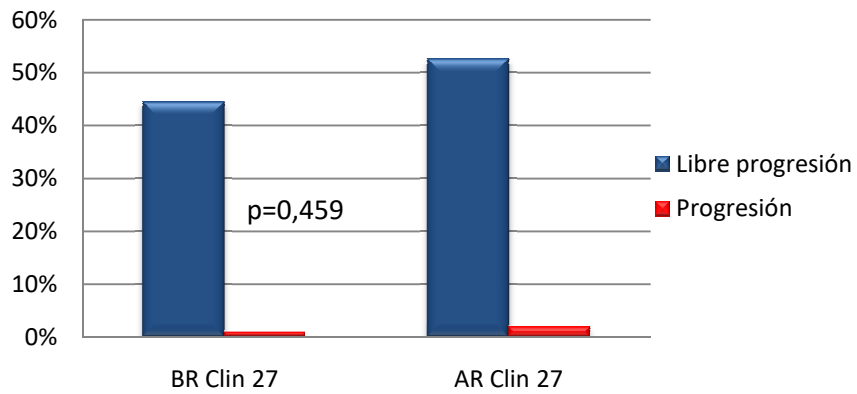


Figura 27. Distribución de las progresiones según CLINGEN 27 (n=319).

BR Clin 27: puntuación <27 de bajo riesgo; AR Clin 27: puntuación ≥27 de alto riesgo; Libre: sin progresión local ni a distancia; Progresión: progresión local o a distancia.

Lo mismo ocurre al analizar las variables de la ecuación con la totalidad de muestra, el riesgo observado en el análisis crudo con los 449 casos ha sido del OR=1,28; IC95% (0,40-4,10); p= 0,674. De las doce recaídas reportadas, cinco son en pacientes con puntuación CLINGEN menor de 27, por lo que se consideran de bajo riesgo y por tanto no se estratifican correctamente, como se muestra en la figura 28. El resto de las siete pacientes se clasifican como de Alto riesgo por CLINGEN, observando más valores de la herramienta por encima del valor 27 y acordes con la evolución de progresión. Al realizar el análisis ajustado para la misma población con la variable (RADIOTERAPIA: Cx+RT vs Cx sola) se ha obtenido OR: 1,28; IC95% (0,39-4,18); p=0,678.

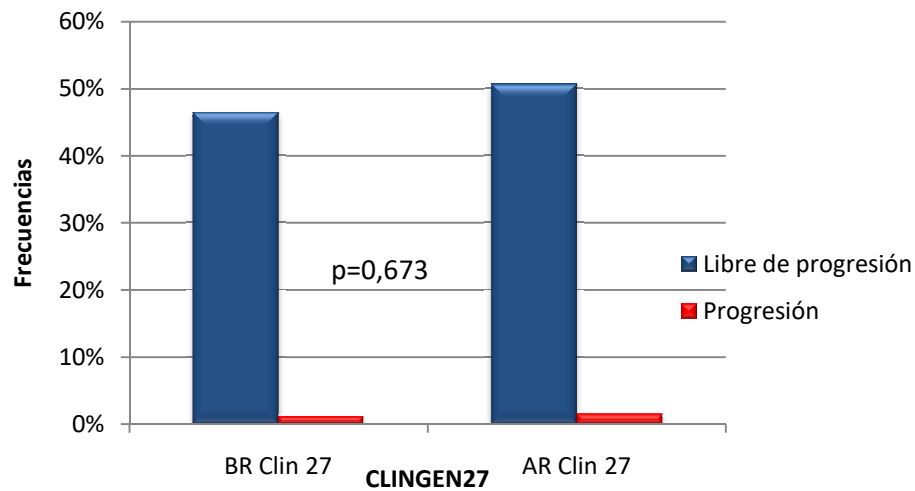
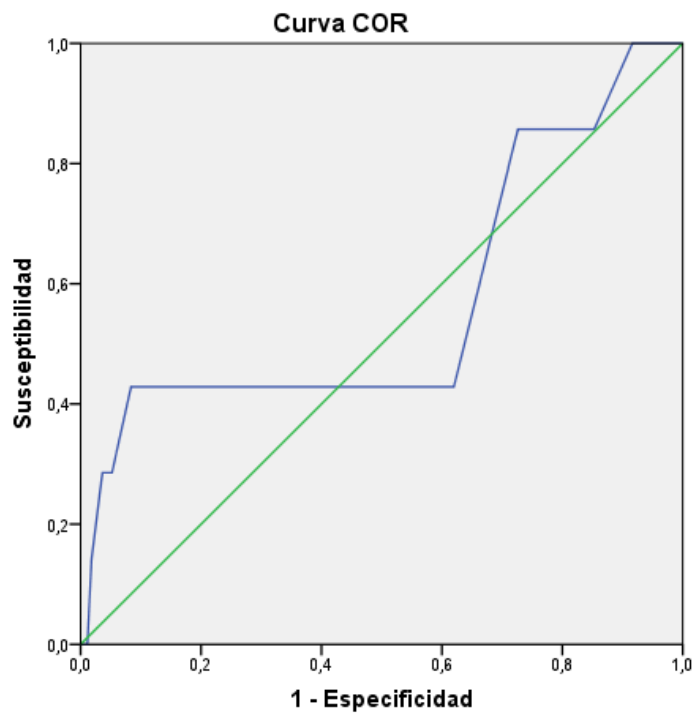


Figura 28. Distribución de las progresiones según CLINGEN 27 (n= 449).

BR Clin 27: puntuación <27 de bajo riesgo; AR Clin 27: puntuación ≥27 de alto riesgo; Libre: sin progresión local ni a distancia; Progresión: progresión local o a distancia.

De hecho, al realizar la curva ROC de SUMA CLINGEN con la variable Progresión observamos en la figura 29 que la curva no es válida para el diagnóstico, con un AUC de 0,58, IC95% (0,20-0,96); $p=0,558$. Se observa una tendencia leve debido al escaso número de eventos que acontecen en la muestra dado el buen pronóstico esperable de estos pacientes, por lo que podría ser necesario aumentar la muestra o tener un tiempo de seguimiento más prolongado.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 29. Curva ROC de CLINGEN suma con la variable progresión local y a distancia.

En la tabla 27 se muestran las coordenadas más detalladamente de la curva, obteniendo según la puntuación que va desde 15 a 40, una sensibilidad y especificidad menos aceptables.

Tabla 27. Coordenadas de la curva ROC con la variable progresión.

Coordenadas de la curva		
Positivo si es \geq	Sensibilidad	Especificidad
15	1,000	0
16,5	1,000	0,005
17,5	1,000	0,009
18,5	1,000	0,016
19,5	1,000	0,018
20,5	1,000	0,029
21,5	1,000	0,059
22,5	1,000	0,084
23,5	0,857	0,147
24,4	0,857	0,19
25,5	0,857	0,274
26,5	0,429	0,38
27,5	0,429	0,475
28,5	0,429	0,581
29,5	0,429	0,654
30,5	0,429	0,744
31,5	0,429	0,805
32,5	0,429	0,871
33,5	0,429	0,916

34,5	0,286	0,948
35,5	0,286	0,964
36,5	0,143	0,982
37,5	0,000	0,989
38,5	0,000	0,995
39,5	0,00	0,998
41,5	0,00	1,000

Para la puntuación propuesta CLINGEN suma, las tablas predictivas en función del resultado de la plataforma génica y las curvas ROC correspondientes, hay que tener presente el factor de confusión al incluir en CLINGEN suma las variables de las plataformas genómicas.

En el modelo de regresión lineal, no hay diferencias de interés por lo que podemos decir que puede ser una herramienta comparable con las plataformas, a la hora de estratificar a los pacientes atendiendo al riesgo de recaída.

Por otro lado al realizar el análisis univariante de las variables clínico-patológicas y de las plataformas genómicas presentes en el estudio para determinar la influencia o asociación con los eventos de progresión, observamos en la tabla 28 una relación positiva con las progresiones detectadas con los márgenes afectos y el subtipo luminal B. Posteriormente en el análisis multivariante, tal como se refleja en la tabla 29 se ha observado correlación solamente en los márgenes quirúrgicos afectos, esto probablemente pueda deberse a que se precisa un mayor número de eventos para encontrar asociación con más variables de riesgo.

Tabla 28. Análisis univariante de variables clínico-patológicas, moleculares y plataformas genómicas para analizar la influencia con los eventos de progresión.

Variables		Referencia	HR	LIC (95%ICH)	UIC (95%ICHR)	p-valor
OncotypeDx®	RS bajo	0				
	RS intermedio	1	0,973	0,088	10,735	0,982
	RS alto	2	4,871	0,387	61,359	0,221
Mammaprint®	Bajo Riesgo	0				
	Alto riesgo	1	0,497	0,095	2,612	0,409
Edad	≤50 años	1	1,608	0,424	6,101	0,485
	>50 años	0				
Grado	G1	0				
	G2	1	0,53	0,151	0,41	0,321
	G3	2				0,986
ILV	Presente	0				
	Ausente	1	1,291	0,155	10,742	0,813
Afectación ganglionar	N0	1	0,838	0,178	3,953	0,823
	N1/N1mi	1	1,227	0,26	5,787	0,796
Luminal	A	0				
	B	1	0,191	0,041	0,902	0,037
Márgenes	R1	1	4,364	1,311	14,528	0,016
	R0	0	0	0	0	
Ki 67	≤20%	0				
	>20%	1	0,412	0,087	1,944	0,262
TTO	Cir +RT	1	0,949	0,201	4,473	0,947
	Cir	0				
Trato sistémico	HT	0				
	QT+HT	1	1,251	0,366	4,273	0,721

TTO: tratamiento locorregional; Cir+Rt: cirugía conservadora o mastectomía más RT; Cir: cirugía sin RT; ILV: invasión linfovascular; Trato sistémico: tratamiento sistémico; HT: hormonoterapia; QT+HT hormonoterapia más quimioterapia; Referencia: valor 0, 1, 2 que se administra a la variable para el cálculo estadístico; HR: Hazard ratio; ICHR: intervalo de confianza Hazard ratio; LIC: límite inferior; UIC: límite superior.

Tabla 29. Análisis multivariante de variables clínico-patológicas y subtipo luminal para analizar la influencia con los eventos de progresión.

Variable		Referencia	HR	LIC (95%ICHR)	UIC(95%ICHR)	P valor
Luminal	A	0		0,048	1,098	0,065
	B	1	0,230			
Márgenes	R0	0		1,245	13,985	0,021
	R1	1	4,172			

Al realizar la asociación de todas las variables analizadas con la puntuación de CLINGEN27, se observa en el análisis univariante ajustado para comparar la puntuación CLINGEN27 con otras variables como la edad, el grado histológico, el subtipo luminal, Ki67 y el tratamiento recibido, vemos que como era de esperar, la edad joven (< 50 años), la invasión linfocelular presente, el subtipo luminal B y el alto grado histológico G3 se asocian más fuertemente con puntuaciones más elevadas en la nueva herramienta, con p-valor <0,001. También la puntuación de CLINGEN se ha situado por encima de 27 en las pacientes con márgenes afectados (R1) y microscópicos con p-valor=0,045 y afectación de micrometástasis, pN1mi con p-valor= 0,018.

En nuestro análisis, en cuanto a la relación de CLINGEN con las plataformas, observamos en la figura 30 que según Mammaprint, las puntuación más altas de CLINGEN se corresponden con alto riesgo por la plataforma y según OncotypeDx® con RS intermedio y alto. En la tabla 30 se describen los resultados de p-valor al comparar las puntuaciones o valores medios de

CLINGEN para un IC95% con las variables anatómo-patológicas, las dos plataformas genéticas y los tratamientos locorregionales y sistémicos recibidos.

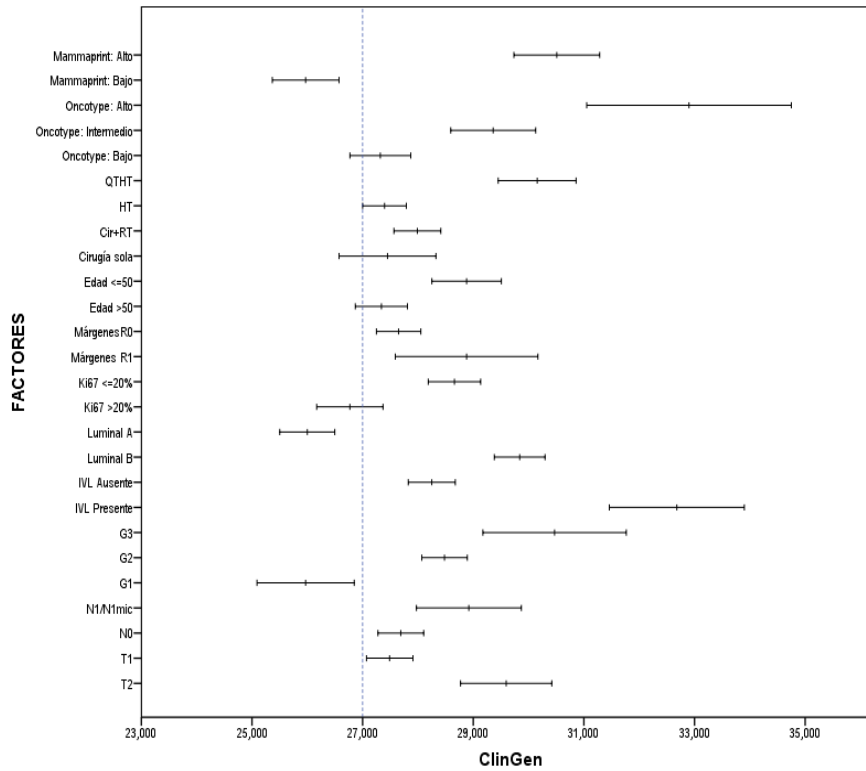


Figura 30. Relaciones de riesgo de CLINGEN comparando con factores clínico-patológicos y genéticos.

N1/N1mic: afectación ganglionar vs N0: no afectación ganglionar; Márgenes R1: afectos incluyéndose R1 y Rpróximos vs Márgenes R0 libres; Cirugía sola: no recibe Radioterapia vs Cir+RT: cirugía conservadora o radical más radioterapia; IIVL: invasión linfovascular.

Tabla 30. Comparación de la puntuación CLINGEN 27 con factores clínico-patológicos y con las dos plataformas genómicas.

Variables		Media	LIC	UIC	IC95%	p-valor
OncotypeDx	RS bajo	27,32	26,77	27,87	0,55	<0,001
	RS intermedio	29,36	28,59	30,13	0,77	
	RS alto	32,90	31,05	34,75	1,85	
Mammaprint	Bajo Riesgo	25,97	25,37	26,57	0,60	<0,001
	Alto riesgo	30,51	29,73	31,29	0,78	
Edad	≤50 años	28,88	28,25	29,51	0,63	<0,001
	>50 años	27,34	26,87	27,81	0,47	
Tamaño	T1	27,48	27,07	27,91	0,42	<0,001
	T2	29,59	28,77	30,42	0,83	
TTO	Cir +RT	27,99	27,57	28,41	0,42	0,285
	Cir	27,45	26,57	28,33	0,88	
Grado	G1	25,97	25,09	26,85	0,88	<0,001
	G2	28,48	28,07	28,89	0,41	
	G3	30,47	29,17	31,77	1,30	
IVL	Presente	32,68	31,46	33,90	1,22	<0,001
	Ausente	28,25	27,82	28,68	0,43	
Afectación ganglionar	N0	27,69	27,28	28,10	0,41	0,018
	N1/N1mi	28,92	27,97	29,87	0,95	
Luminal	A	26	25,50	26,50	0,50	<0,001
	B	29,84	29,38	30,30	0,46	
Márgenes	R1	28,88	27,59	30,17	1,29	0,045
	R0	27,65	27,25	28,05	0,40	
Ki 67	≤20%	28,66	28,19	29,13	0,47	<0,001
	>20%	26,77	27,37	27,37	0,60	
Trato sistémico	HT	27,39	27,00	27,79	0,39	<0,001
	QT+HT	30,15	29,45	30,86	0,70	

TTO: tratamiento locorregional recibido; T: tamaño tumoral; TTO: tratamiento locorregional; Cir+Rt: cirugía conservadora o radical más RT; Cir: cirugía sin RT; IVL: invasión linfovascular; Trato sistémico: tratamiento sistémico; HT: hormonoterapia; QT+HT: hormonoterapia más quimioterapia; IC95%: intervalo confianza al 95%; LIC: límite inferior; UIC: límite superior.

4.4 CREACIÓN DEL NOMOGRAMA

Se ha creado un nomograma intrahospitalario que integra todas las variables analizadas y que como resultado final genera automáticamente una puntuación de riesgo, en la que se considera de alto riesgo si es mayor o igual a 27 y de bajo riesgo si es menor. Es una herramienta que de forma rápida y sencilla determina una puntuación que permite estratificar a los pacientes en grupos de menor o mayor riesgo de recaída.

Es un nomograma web a través de una aplicación HTML, Javascript y CSS, a través del enlace de:

<https://form.jotformeu.com/cgarcia84/clingen>

No necesita identificación del usuario para acceder y no almacena información con el objetivo de ser una herramienta disponible on line y de fácil uso. Es además compatible con los navegadores Internet Explorer, Mozilla Firefox y Safari, presente en los sistemas operativos MS Windows, Mac OS X, Linux, Android e iOS. Por el momento es solo para uso en investigación y no ha precisado de servidor ni dominio web con un hosting gratuito.

La aplicación web consta de un formulario con varios campos obligatorios, como vemos reflejado en la figura 31 y 32, donde se indican los valores a analizar y se muestra el resultado final del cálculo. Solo hay una pantalla

con un formulario y el cálculo se realiza en línea, sin necesidad de enviar los resultados a otro servidor o página para el cálculo.

A continuación, paso a detallar cada uno de los campos obligatorios que se exige para el cálculo del nomograma.

- SIP: número de la Seguridad Social.
- Edad: <45; 45-60; >60 años.
- HTA: Sí, No.
- IMC Kg/m²
- Peso normal (18,50-24,99)
- Sobrepeso (25-29,99)
- Obesidad tipo I (30-34,99); tipo II (35-39,99); tipo III (≥ 40)
- DM: Sí, No.
- Tabaquismo: Sí, No.
- AP (anatomía patológica del tumor primario): CDI, CLI, Ca in situ.
- Tamaño tumoral (TNM): T1a, T1b, T1c, T2a, T2b.
- Estado ganglionar: N0, N1mi, N1a.
- Grado histológico: G1, G2, G3.
- IVL (invasión vascular y linfática): Sí, No.
- Márgenes: R0, R1, Rpróximos (1-5 mm).
- Subtipo molecular: A, B.
- Ki67:<20; ≥ 20 .
- QT: HT; QT+HT; No tratamiento.

- RT: Sí, No.
- Boost: Sí, No.
- Resultado plataforma molecular: con tres opciones Bajo Riesgo y Alto Riesgo por OncotypeDx® y Mammaprint®, Riesgo intermedio por OncotypeDx®.

Fundación Hospital Provincial Castellón

Asociació local contra el Càncer

Servicio de Oncología Radioterápica

Escala de valoración CLINGEN

CLINGEN 35: nueva categoría de predicción, suma de variables clínico-patológicas, genéticas y de comorbilidad para cáncer de mama estadio inicial.

Datos personales:
Introduzca los datos del paciente a continuación

SIP del paciente:

Edad: *

AP: *

Tamaño tumoral(TNM): *

Estado ganglionar: *

Grado: *

IVL: * Sí No

Márgenes: *

Figura 31. Nomograma

Subtipo molecular: * Seleccione el subtipo

Ki 67: * Seleccione el valor

QT: * Seleccione el valor

RT: * Sí No

Boost: * Sí No

Resultado Plataforma Molecular: * Seleccione el riesgo

Comorbilidad:
Introduzca los datos del paciente a continuación

HTA: * Sí No

IMC(kg/m2): * Seleccione el peso

Diabetes Mellitus: *

Tabaquismo: *

Seleccione el peso

- Peso normal (18,50- 24,99)
- Sobrepeso (25-29,99)
- Obesidad tipo I (30-34,99)
- Obesidad tipo II (35-39,99)
- Obesidad tipo III (mayor o igual de 40)

Resultado CLINGEN

Resetear Imprimir

Figura 32. Nomograma

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La valoración de la evolución de la enfermedad en cáncer de mama y de la probable respuesta al tratamiento se ha convertido en un aspecto de gran importancia para la categorización de las pacientes con el fin de facilitar las decisiones sobre el tratamiento más adecuado. En este sentido, la información pronóstica que aportan los indicadores clínico-patológicos es limitada. Las pruebas de expresión genética proporcionan una estimación del riesgo precisa y ayudan al especialista en la toma de decisiones facilitando una atención más individual y personalizada. Sin embargo, en los tratamientos locales no está tan definido el papel de las pruebas genómicas, siendo las variables clínico-patológicas las que de forma conjunta determinan mayoritariamente las decisiones terapéuticas. Tal como refleja Telli ML et al, 2019 en la revisión de la actual recomendación según la NCCN versión 4.2020 (Clinical Practice Guidelines in Oncology, mayo 2020), la irradiación no debe omitirse en pacientes de intermedio ni alto riesgo. Para ello, deben tenerse en cuenta de manera conjunta a la hora de la toma de decisiones tanto los factores clínico-patológicos clásicos como los moleculares y genómicos.

El objetivo principal del estudio se ha basado en la creación de una herramienta que tenga en cuenta tanto los factores clínico-patológicos como los parámetros de riesgo de las dos plataformas genómicas utilizadas en una serie de pacientes adscritas a la red pública de la Comunidad

Valenciana. Para ello se han analizado ambas variables presentes en el estudio y su influencia en la recaída locorregional y a distancia. También se han evaluado los tratamientos locales presentando especial interés en la irradiación adyuvante y su probable impacto en la supervivencia libre de progresión locorregional y supervivencia global. El conjunto de estos factores de recaída ha permitido la creación de una nueva plataforma denominada CLINGEN27 con el desarrollo de un nomograma de uso hospitalario disponible on line. Para ello ha sido crucial la revisión de la bibliografía publicada respecto al conjunto de variables que puedan presentar cierto impacto en la recaída de esta entidad tan prevalente. La discusión se ha desarrollado según los resultados obtenidos para alcanzar los objetivos del estudio y por ello inicialmente se analizan los factores de riesgo incluidos en la nueva prueba. A continuación, se justifica de donde se han obtenido estas variables, mediante la descripción de la población a estudio, del tratamiento empleado y del papel en dicha muestra de las plataformas genómicas analizando su impacto en la supervivencia. Finalmente, se compara el nomograma generado con otras herramientas de uso clínico en cáncer de mama.

5.1 DISCUSIÓN SOBRE LAS VARIABLES CLÍNICAS, MOLECULARES Y GENÉTICAS PARA LA CREACIÓN DE CLINGEN27

Para poder crear CLINGEN27, se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva en la que se ratificaba que las variables analizadas tuvieran repercusión o impactaran en la recaída local o a distancia, así como la implicación pronóstica en la toma de decisiones terapéuticas. Analizándose no solo los factores clínico-patológicos clásicos descritos en el estudio sino también los más emergentes como los subtipos moleculares y los test genéticos, en pacientes que han recibido en la mayoría de los casos irradiación mamaria.

Según Poortmans P et al, 2014, el tratamiento radioterápico adyuvante es un pilar básico pues el control local impacta en la supervivencia, sobre todo en los pacientes de riesgo intermedio. De hecho, en publicaciones como Darby S et al, 2011 y Tinterri C et al, 2014 la recaída local asocia un incremento en el riesgo o desarrollo de metástasis a distancia y de mortalidad. En este sentido, no deben considerarse como dos procesos diferentes, dado que están íntimamente correlacionados. Es por ello que para el diseño de la herramienta se han considerado los factores clínico-patológicos tradicionales de recaída locorregional y a distancia ya descritos en trabajos como Almagro E et al, 2016 y Duffy MJ et al, 2017 relacionados con las características del paciente tales como la edad, la histología, el

tamaño tumoral, los márgenes próximos o afectos, la afectación ganglionar, el grado histológico, la presencia o ausencia de invasión linfovascular y los biomarcadores pronósticos y predictivos como el estado de los receptores hormonales, HER2neu y el ki67. Atendiendo a la evidencia científica publicada en numerosos artículos se confirma que todas las variables incluidas tienen influencia en la recaída, ya sea a distancia o local (Galea MH et al, 1992; Hermanek P et al, 1995; Gospodarowicz M et al, 2003; Harris L et al, 2007; Largillier R et al, 2008; Edge SB et al, 2010; Van Poznak C et al, 2015).

En cuanto a los tests genómicos valorados en el estudio, se han tenido en cuenta los trabajos de los ensayos clínicos TAILORx y MINDACT en publicaciones como Hudis CA et al, 2016 y Cardoso F et al, 2016 en los que se establece sin margen de duda de forma definitiva la validez y la utilidad clínica de los tests genómicos OncotypeDx® y MammaPrint® respectivamente.

Especial mención para la edad dado que ya se considera factor de riesgo no modificable en cáncer de mama tanto en mujeres como en varones. Gran diversidad de estudios han analizado su impacto, demostrando que la probabilidad de recaída local aumenta y repercute negativamente en la supervivencia (De la Rochefordiere A et al, 1993; Kroman N et al, 2000; Louwman WJ et al, 2007; Anders CK et al, 2009; Kreiter E et al, 2014; McGuire A et al, 2015). Anders, mostró que los pacientes menores de 35 años asociaban mayor proporción de factores desfavorables tales como

tumores con receptores hormonales negativos, presencia de invasión linfovascular presente y grado histológico alto. Y otro autor, que existía un incremento de los tumores con receptores negativos hasta los 50 años y posteriormente se aplanaban o disminuían, mientras que los tumores con RE positivos también aumentaban rápidamente hasta los 50 años, pero luego continuaban ascendiendo a ritmo más lento (Anderson WF et al, 2006). La edad media en la serie global se ha situado en 54 años (rango entre 38 a 78), siendo menores de 50 años el 36%, de las cuales el 35,5% han presentado más factores desfavorables como subtipo luminal B aunque ninguna con receptores hormonales negativos y con puntuaciones más elevadas por CLINGEN27.

Además, la selección de algunos de los factores considerados se obtuvieron del nomograma elaborado por Sanghani M et al, 2007 y 2010, donde analizaron las variables clínico-patológicas de riesgo en la recaída incluidas en el IBTR versión 2.0 (Nomogram ipsilateral Breast Tumor Recurrence). Utilizaron siete parámetros predictores del riesgo de recaída a 5 y a 10 años tales como la edad, la invasión linfovascular, estado de los márgenes, grado histológico, tamaño tumoral en centímetros y el tratamiento con hormonoterapia o quimioterapia. Otros factores evaluados fueron menos consistentes, atendiendo a los resultados de la literatura publicada, tal como la histología y extenso componente in situ. Sanghani y colaboradores, concluyeron que IBTR versión 2.0 es aceptable para la mayoría de los pacientes de bajo a moderado riesgo, a la hora de calcular el riesgo de recurrencia tras cirugía conservadora y radioterapia, aunque tiende a

sobrestimar el riesgo, por lo que concluyen que es un nomograma aceptable de recurrencia a 10 años. Similar a los estudios referenciados e igualmente, se pretende definir una nueva herramienta con mayor impacto denominada CLINGEN27 en la que se analicen no solo los factores de riesgo clásicos de progresión, sino los índices de recaída de las plataformas genéticas. Al realizar el análisis de las variables clínico-patológicas incluidas en esta herramienta con los eventos de progresión, se ha podido establecer asociación significativa con los márgenes quirúrgicos y el subtipo luminal B en el análisis univariante, confirmándose exclusivamente el primero de éstos en el multivariante. Sin embargo, otros estudios como Lim YL et al, 2018 se confirma la asociación de la recaída con otras variables analizadas tales como la edad, el grado histológico, Ki67 y la afectación ganglionar. La discrepancia puede deberse al limitado número de eventos que se han producido en esta serie, por lo que se creó una variable denominada progresión que unificaba los eventos tanto locales como a distancia, pero tampoco ha sido relevante.

En este trabajo tal como se ha comentado se han incorporado los datos obtenidos de los test además de las variables clínico-patológicas, ya que numerosos estudios ya han establecido la asociación entre los factores clásicos y el resultado del recurrence score (RS) por OncotypeDx®. Esto queda corroborado por Delpech et al, 2012 y Kilickap et al, 2014 que concluyen que la expresión elevada del índice de proliferación Ki67, el grado tumoral alto, la presencia de invasión linfovascular y el uso de quimioterapia, se asocian con una puntuación de alto riesgo de recaída.

En este estudio de pacientes de la Comunidad Valenciana, el objetivo no era establecer correlación entre los factores clínico-patológicos y las plataformas genómicas sino la elaboración de una nueva herramienta que tenga en cuenta ambos factores y tenga sensibilidad para detectar las recaídas. Al analizar las variables incluidas en CLINGEN27 con la puntuación de riesgo de la misma, como era de esperar, la edad menor de 50 años, la presencia de invasión linfovascular, el subtipo luminal B o el grado histológico indiferenciado se asocian significativamente con una puntuación más elevada en esta herramienta. También en pacientes con márgenes afectos y la presencia de micrometástasis han obtenido puntuaciones elevadas por encima de 27 con CLINGEN, que ha sido nuestro valor umbral, resultados que van encaminados a los obtenidos en otras publicaciones. Tal y como muestra Thaker et al, 2015 al comparar la plataforma OncotypeDx® en la estimación del riesgo de recaída, junto con los siete factores de riesgo en cáncer de mama, como el HER2 negativo, receptores hormonales positivos, estado axilar, invasión linfovascular, el grado histológico, el tamaño tumoral, los tratamientos recibidos como quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia. Todos ellos integrados en la herramienta IBTR (Normograma Ipsilateral Breast Tumor Recurrence). Observaron que la expresión ki67 > 20%, el grado histológico alto, la invasión linfovascular presente y el uso de quimioterapia presentaban una mayor proporción de RS alto que bajo o intermedio y no se objetivaron diferencias en cuanto al tipo de cirugía, el tamaño del tumor, el número de ganglios afectos ni el estado patológico. Se objetivó correlación entre la puntuación IBTR y el recurrence score por OncotypeDX® (RS) con $p= 0,017$ y como era de

esperar la edad joven ($p < 0,001$) y grado histológico alto ($p < 0,001$) se asociaron más fuertemente con puntuaciones altas de IBRT ($> 10\%$), $p < 0,001$. Y al comparar la plataforma OncotypeDx® en la estimación del riesgo de recaída junto con los siete factores, todos ellos integrados en la herramienta IBTR, se observó una correlación positiva de puntuaciones mayores de OncotypeDx® sobre todo en pacientes menores de 50 años y grado histológico indiferenciado. En el estudio de Thaker, se concluye que el RS agrega información biológica complementaria a los factores clínico-patológicos tradicionales en la evaluación del riesgo de recaída, pero es difícil compararse entre sí, e informa puntualmente a 10 años, sin abarcar el período previo o posterior. Además este estudio comprendía una cohorte favorable de pacientes con ganglios negativos y obteniendo tasas de eventos actuariales bajas tal como aparece en trabajos con cohortes parecidas (Paik S et al, 2004; Mamounas EP et al, 2010; Solin LJ et al, 2012; Mamounas EP et al, 2013). De manera similar ocurre en el estudio de la Comunidad Valenciana, dado que son pacientes con excasa afectación axilar y factores clínico-patológicos más favorables.

A pesar de ello continuamos considerado exclusivamente los parámetros clínico-patológicos a la hora de decidir el tratamiento locorregional más adecuado. Es a partir de dicha premisa que surge la necesidad de considerar ambos aspectos, para evitar que no estemos teniendo en cuenta aspectos relevantes que pueden modificar el tratamiento. En este sentido, la obtención de resultados más fiables y extrapolables a la práctica clínica conlleva el desarrollo de modelos predictivos de regresión logística multivariante. También en el presente estudio se ha objetivado una

asociación positiva de puntuaciones mayores de OncotypeDx® y de MammaPrint® con pacientes de alto riesgo, es decir menores de 50 años y grado histológico 3. Comparable a revisiones como Delpech et al, 2012 donde se observaron una mayor proporción de RS alto en pacientes con G3, invasión linfovascular presente y que recibieron quimioterapia en comparación con RS intermedio y bajo.

Sin embargo, sigue siendo necesario realizar más estudios que analicen el impacto individual que tiene cada uno de los parámetros clínico-patológicos cuando se utilizan en combinación con el RS en la toma de decisiones del tratamiento adyuvante locorregional en cáncer de mama.

Aunque los tests genómicos se basan en el análisis de expresión génica para estimar de forma más precisa la probabilidad de recaída a distancia, no aportan información acerca de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama. Pues sabemos por estudios como Arvold ND et al, 2011 de la importancia de estos biomarcadores en la recaída locorregional ipsilateral. Por este motivo, en este trabajo, la clasificación molecular se ha realizado a partir del fenotipo IHQ utilizando la definición de subtipos intrínsecos propuestas en las guías de St Gallen 2013-2015 con un límite de corte aceptado para el Ki67 del 14-20% (Coates AS et al, 2015).

Como sabemos los subtipos moleculares muestran correlación con la recaída local tal y como se muestran en el estudio de Voduc KD et al, 2010 donde los triples negativos y HER2 se consideran de alto riesgo. Huber et al, 2009 reportó que presentaban una radiorresistencia y agresividad intrínseca de las células que sobreviven en los triples negativos o HER2

positivos frente a la radiosensibilidad del subtipo luminal. Pero dentro de los subtipos luminales A y B existe variabilidad del riesgo y de respuesta a los tratamientos, siendo el subtipo luminal A, el de mejor pronóstico con una supervivencia global a 10 años aproximadamente del 95% y con tasas libres de recaída local del 92% tras la radioterapia. Esto permitiría obviar el tratamiento adyuvante en ese subgrupo de bajo riesgo, tanto molecular como clínico-patológico (Perou CM et al, 2000; Sorli T et al, 2001; Huber KE et al, 2009). De ahí la importancia de seleccionar subgrupos de bajo riesgo y tal y como reflejaba Liu FF et al 2015, donde la irradiación mamaria tendría un mínimo valor añadido para el control de la recidiva en pacientes luminales A de bajo riesgo junto a los factores clínico-patológicos de buen pronóstico. Por lo que, en este subgrupo con edad mayor de 60 años, T1, G1, N0, RH positivos, HER2 neu es donde se podría omitir la radioterapia. Pero no se ha establecido como práctica asistencial pues sigue generando controversia. En esta serie, este subgrupo de pacientes se ha situado en aproximadamente el 60% T1, G1 y la mayoría pN0, siendo el 40,8 % subtipo luminal A pero al asociar otros factores de riesgo no han sido candidatas a omitir la radiación. Aunque ya queda establecido tal y como queda referido en Cancer Genome Atlas Network, en 2012, entre Luminal A y Luminal B debemos tener en cuenta que existen claramente diferencias biológicas que conllevarían a un abordaje terapéutico distinto. Dado que en el subtipo luminal A encontramos baja proliferación de mutaciones PIK3CA y MAPK lo que podría explicar menores recaídas, en contraste con subtipo luminal B con mayores aberraciones genómicas, aneuploidias, mutaciones del p53, sobreexpresión del CCND1, metilaciones del DNA y otras anomalías que

están relacionadas con mayor riesgo de recaídas, pero mayor beneficio de tratamientos radioterápicos.

Existen discrepancias entre las clasificaciones genómicas por la IHC de los subtipos probablemente debido a la heterogeneidad intrínseca del cáncer de mama. Sería lógico esperar que los tumores luminales A, considerados de mejor pronóstico, fueran clasificados por las pruebas genómicas dentro del grupo de bajo riesgo de recaída, los cuales se beneficiarían de un tratamiento hormonal exclusivo y los luminales B clasificados por test genómicos como de riesgo intermedio o alto. Pero existen publicaciones con importantes discordancias, entre ellas especial mención a dos estudios, uno Goldstein LJ et al, 2008 y otro Haffty BG et al, 2002 en los que se les realizó el test OncotypeDx® y se analizó retrospectivamente la distribución de los resultados del recurrence score (RS) entre las pacientes con tumores luminal A y luminal B definidos a partir del valor del ki67. Ambos trabajos concluyen que un número substancial de enfermas con tumores luminal B son clasificadas en el grupo de bajo riesgo de recaída, lo que puede llevar a inferir conclusiones sesgadas. Estos resultados ponen en evidencia enormes discordancias entre los datos histopatológicos y los análisis de expresión génica. En este estudio no se ha evaluado la relación entre los subtipos moleculares con los tests genómicos, pero si se ha observado una asociación positiva con nuestra herramienta, obteniendo puntuaciones más altas de riesgo en el subtipo luminal B.

Otro aspecto novedoso e incorporado en CLINGEN27, son la inclusión de las variables de riesgo cardiovascular en relación con la posible toxicidad cardíaca en irradiaciones de mamas izquierdas o tratamientos con dosimetrías complejas donde se irradian las cavidades cardíacas. Siendo los factores analizados la obesidad, el tabaquismo activo, la hipertensión arterial y la diabetes al diagnóstico. Los estudios como Boekel NB et al, 2016 y Armenian SH et al, 2017 vienen a confirmar que tan importante es un buen tratamiento conformado con radiación que proteja el tejido sano como los hábitos de vida saludable y mejorar los factores de riesgo cardiovascular. Y aunque no se ha establecido impacto de estos factores cardiovasculares con los eventos de progresión tanto local como a distancia, sí correlación significativa de la diabetes mellitus ($p=0,006$) y de la obesidad ($p=0,046$) con el exitus. Es necesario recoger de forma prospectiva los datos de toxicidad cutánea, cardíaca, pulmonar y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer de mama y tratamiento radioterápico con seguimientos prolongados para analizar este impacto. Al ser un estudio retrospectivo con variabilidad en la recogida de los datos de toxicidad según los centros, donde muchas veces no se han registrado en las historias clínicas, no se ha podido establecer asociación de las variables de comorbilidad con el tratamiento realizado. Una probable explicación es la limitación en la recogida de datos, así como el reducido número de eventos. Todas estas características nos deberían de servir para estratificar a los pacientes de bajo grado y así dirigir nuestros esfuerzos a pacientes de riesgo desfavorable los cuales se beneficiarían de una mayor intensificación terapéutica. Del mismo modo en los favorables, se podría valorar la des-

escalada, tal y como se muestra en los pacientes de carcinoma de orofaríngeo con VPH (virus del papiloma humano) positivo.

5.2 DISCUSIÓN SOBRE LOS TRATAMIENTOS LOCORREGIONALES RADIOTERÁPICOS DE LA SERIE

A continuación, se han analizado los datos del tratamiento locorregional radioterápico realizados en la población a estudio, con el objetivo de analizar la evolución de estos esquemas de forma retrospectiva y su impacto en la supervivencia libre de progresión locorregional y global. Tal como muestran numerosos artículos como Mock U et al, 2004, Martín M et al, 2004 y Clarke M et al, 2005 la irradiación en cáncer de mama según el estadio consigue reducir la recidiva locorregional en dos tercios de las pacientes, asociando una mejora en la supervivencia. En cuanto al tratamiento local, la mayoría han recibido radioterapia adyuvante en toda la mama sobre todo tras la cirugía conservadora y en una proporción ínfima tras cirugía radical por presentar criterios de riesgo, tal y como mencionan las recomendaciones clínicas de los principales grupos tanto a nivel nacional como internacional (Polgár C et al, 2010; Samper-Ots PM et al, 2012; Senkus et al, 2015; Correa et al, 2017; Strnad V et al, 2018). El grupo de Algara (2008) analizó los cambios en las indicaciones de radioterapia en los últimos 15 años en España. De los tratamientos analizados observaron un aumento del uso de irradiación adyuvante en torno a un 27% probablemente en relación a una mayor proporción de cirugías conservadoras. Los datos del estudio presentado son acordes a los cambios del proceder quirúrgico, dado que en esta serie se observan en estadios iniciales mayores cirugías conservadoras y biopsias selectivas de ganglio

centinela. Además, el período de revisión de los tratamientos radioterápicos en esta serie de la Comunidad Valenciana comprende 2012 y 2016, observando una evolución acorde con las publicaciones sobre la implementación de las indicaciones de tratamientos radioterápicos en los servicios a nivel nacional, siguiendo las recomendaciones, guías y consensos establecidos.

En cuanto a los avances tecnológicos, en la población de estudio han predominado las técnicas de radioterapia tridimensional conformada (3D), siendo minoritario el uso de IMRT (técnicas de intensidad modulada) aplicándose sobre todo, en situaciones de complejidad dosimétrica. Datos similares a los reportados en esta muestra donde se ha empleado la técnica tridimensional conformada en el 88,2%, siendo predominante en todos los grupos de edad. Tal como viene referido en publicaciones como Algara M et al, 2012 en la que presentaron una revisión de resultados de supervivencia en cáncer de mama, haciendo referencia a las técnicas de irradiación en España, la técnica tridimensional conformada fue la más frecuentemente empleada, manteniéndose en 2015 y 2016. Actualmente, las técnicas de intensidad modulada se han incorporado en los servicios de Oncología Radioterápica de forma más extendida, pero sigue predominando la tridimensional conformada dado que ofrece buenos resultados en cuanto a la cobertura de los volúmenes mamarios sin incremento de la toxicidad.

Asimismo, en el período de análisis de los tratamientos locorregionales de esta serie, mayoritariamente el 79% de las pacientes recibieron las

radiaciones entre 2013 y 2015. Observando un incremento gradual del uso de esquemas hipofraccionados sobre todo a partir del 2014, debido a la evidencia y al no reportar diferencias de toxicidad ni en control local al comparar con los esquemas convencionales clásicos. Las primeras publicaciones sobre la aplicación de estos esquemas las encontramos en trabajos como Prades J et al, 2017 en una revisión de servicios de Oncología Radioterápica de la provincia de Cataluña entre 2005 y 2015, recogieron un total de 34.859 pacientes, 4.322 recibieron radioterapia con esquemas hipofraccionados en once centros públicos de dicha provincia, con discrepancias iniciales por parte de los especialistas en la interpretación de la evidencia científica, y con una importante variación en los primeros años de la implementación de estos esquemas. Entre 2014 y 2015 la mayoría de los departamentos utilizaban estos esquemas consiguiendo un incremento del 12% a 29% en el año 2015. La publicación ya consideraba insuficiente este incremento dada la evidencia y seguridad de estos esquemas. Actualmente es práctica clínica habitual dada la evidencia en trabajos como Yarnold et al, 2011 y Wang et al, 2019 pero sobre todo por los resultados de ensayos clínicos como START A-B (Whelan T et al 2002; Munshi A et al, 2007; Bentzen SM et al, 2008). El trabajo de Bentzen, presentó resultados con el esquema de 15 o 16 sesiones a 266 o 267cGy/sesión con mismo control local, supervivencias y sin aumento de la toxicidad frente a los esquemas clásicos. Se administran tras cirugía radical y conservadora, así como en presencia de factores de riesgo desfavorables. En este estudio, los datos de implementación inicial son acordes a los resultados anteriormente expuestos. Su incorporación ha seguido la evolución clásica, aunque sin ser

lineal, pero observando cómo a partir del 2014 estos esquemas eran indicados mayoritariamente. Observando como durante el 2013 en la Comunidad Valenciana se indicaban más tratamientos convencionales, siendo equiparables en 2014 y con un incremento del 14% a favor de los esquemas hipofraccionados en 2015. Esta evolución no lineal se debe en parte a que no toda la profesión médica suele ser igualmente proclive a la adopción de cambios en su práctica clínica diaria. Actualmente nos encontramos en la fase de dominación, dado que desde la difusión se ha otorgado a la innovación el rango de práctica habitual.

Hoy en día aplicamos además, programas de hipofraccionamiento semanal en pacientes ancianos o con comorbilidades, aunque tras los resultados de FAST trial se aplican independientemente de la edad (Algara M et al, 1999; Rodríguez N et al, 2005; Benedict SH et al, 2010; Monten C, et al, 2017; Van Hulle H et al, 2019). Brunt et al, 2018 han mostrado los resultados del ensayo clínico aleatorizado FAST, donde se compara, en un subgrupo de mujeres de bajo riesgo, mayores de 50 años, el esquema clásico convencional con esquema de hipofraccionamiento extremo a 28,5Gy en 5 fracciones de 5,7Gy un día a la semana y con 30Gy en 5 fracciones de 6Gy un día a la semana. Tras 10 años de seguimiento, la toxicidad tardía ha sido predominantemente leve a moderada en general para los tres brazos sin diferencias reseñables ni en el control local ni en la supervivencia entre los tres grupos. Al revisar la serie, la mayoría de las pacientes eran mayores de 50 años con CLINGEN27 de riesgo inferior a 27 en casi el 79% de la población. Siendo pacientes que podrían beneficiarse de estos y otros

esquemas extremos como FAST-Foward (Brunt AM et al, 2020) o de irradiaciones parciales. Y es precisamente, el uso de estas herramientas atendiendo a una personalización del tratamiento en función del riesgo de recaída, las que nos pueden ayudar a des-escalar o intensificar los esquemas de tratamiento, seleccionando mejor a las pacientes.

Y es en esa individualización del tratamiento atendiendo al riesgo, lo que permite indicar la irradiación parcial (ABPI) en un subgrupo de pacientes de bajo riesgo, lo que supone una reducción en la toxicidad sin comprometer el control de la enfermedad. Según Algara M et al, 1999 y posteriormente en 2007 dados los buenos resultados obtenidos con cirugía conservadora y ABPI, esta técnica reduce la toxicidad de los tejidos sanos circundantes limitándose al área de mayor riesgo. Es decir, debe ser práctica asistencial ofrecer a estas pacientes, tratamientos dirigidos hacia un descenso de la agresividad terapéutica. Y no solo en la indicación de tratamientos sistémicos pues en base a los subtipos luminales y a los tests genéticos se establecen factores predictores de respuesta a la hormonoterapia como son el bajo grado histológico, la expresión de RH, HER2 negativo, Ki67 <20-30% y el resultado de las plataformas genómicas de bajo riesgo que junto con la edad orientan hacia un tratamiento hormonal evitando quimioterapias innecesarias. También respecto a los tratamientos locales con irradiación y es precisamente este grupo de pacientes con edad mayor o igual de 50 años los que se beneficiarían de una irradiación parcial y sobre todo asociado a una serie de factores clínico-patológicos de bajo riesgo como el tamaño tumoral menor de 3 cm, T1-T2, los márgenes negativos mayores de 2 mm,

la ausencia de invasión linfovascular, la ausencia de multifocalidad o existente si la totalidad de los focos es menor de 3 mm, la presencia de componente intraductal sobre todo si es de bajo grado o de tamaño menor o igual de 2,5cm, la afectación axilar pN0 (i-,i+) y sin tratamientos sistémicos neoadyuvantes (Smith BD et al, 2009; Polgár C et al, 2010; Shah C et al, 2013). En esta serie, se han analizado los factores de riesgo de recidiva local anteriormente mencionados excepto la multifocalidad y el componente intraductal presente, esto es debido a que el nomograma no toma en consideración estos ítems y las variables del estudio recogidas seguían los criterios de valoración de la recurrencia ipsilateral en cáncer de mama, presente en nomogramas predictivos de riesgo como el IBTR v 2.0 (versión 20 Breast Cancer Model) y presentado por Thaker NG et al, 2017.

Pero uno de los objetivos ha sido revisar los tratamientos locorregionales adyuvantes recibidos, con intención de personalizar los mismos, de categorizar en grupos de riesgo para mejorar las indicaciones y hacer una selección de las pacientes y ver las que cumplían los criterios de la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) y del Grupo Europeo de Curieterapia (GEC-ESTRO). Tras la revisión retrospectiva, no se cumplían los criterios para la administración de una irradiación parcial de la mama de forma exclusiva, sí evidentemente como sobreimpresión en el lecho quirúrgico. Esto era debido, a las características similares de las pacientes de esta serie con las del estudio ELIOT donde se administró con técnica de radioterapia intraoperatoria con electrones la sobreimpresión en una población entre 48 y 75 años, con tumores menores de 2,5 cm y no más de

3 ganglios linfáticos con metástasis. Pero en la muestra de la Comunidad Valenciana, del total de las pacientes solamente una recibió esta técnica, el resto de las sobreimpresiones se realizaron con fotones o electrones. Esto es debido a que es un procedimiento limitado en los centros de nuestra comunidad y centralizado en pocos hospitales. Lo mismo ocurre con la técnica de APBI con braquiterapia pues no es asequible en todos los centros de radioterapia, dado que se precisa de los dispositivos y sobre todo de la experiencia médica. Nos encontramos a la espera de la implementación de esquemas de irradiación parcial con fotones dada la evidencia actual, pues este procedimiento está disponible en todas las unidades con aceleradores lineales. Por lo tanto, no se han observado discrepancias en el manejo y en las indicaciones de irradiación por parte de los especialistas en Oncología Radioterápica.

Otro aspecto que continúa siendo controvertido, es la irradiación de las cadenas ganglionares en especial en pacientes con menos de 4 ganglios positivos. Resultados de ensayos clínicos aleatorizados randomizados sugieren que debemos ser más agresivos y tratar a todas las pacientes con ganglios afectos, independientemente del número de ellos, sobre todo si existen factores desfavorables como el grado histológico alto, la presencia de invasión linfovascular y subtipos agresivos (Darby S et al, 2011, Whelan TJ et al, 2011; Poortmans PSH et al, 2013; Poostmans P et al, 2014). Por otro lado, existen estudios como AMAROS y OTOASOR que demuestran que en casos con ganglio centinela positivo se puede plantear una irradiación de los

tres niveles axilares y área supraclavicular evitando así la linfadenectomía (Donker M et al, 2014 y Sávolt et al, 2017).

En las pacientes de la Comunidad Valenciana, se ha procedido a seguir las actuales recomendaciones en cuanto a la irradiación de los niveles axilares y de la fosa supraclavicular al ser tumores no localmente avanzados y además presentar escasa afectación axilar. Por ello, la irradiación del nivel III y la fosa supraclavicular ha sido limitada. Tras la valoración retrospectiva de la población, más del 80% de las pacientes han sido pN0, pues en 2012 cuando se empezó a solicitar las plataformas genómicas uno de los requisitos era que el nivel axilar fuera negativo o con micrometástasis. En años posteriores y en base a resultado de estudios como MINDACT ya se incluyeron pacientes pN1a (Large S et al, 2018). En esta serie, las pacientes pN1a se situaron en un 16%, que son en las que se ha documentado la irradiación de los niveles I-II-III y supraclavicular. En las pacientes con poca afectación axilar pN1mi sin vaciamiento axilar no se han descrito los volúmenes de irradiación incidental, tal como se está evaluando en el ensayo OPTIMAL-I (Optimizing Irradiation though Molecular Assessment of Lymph node). El objetivo de este ensayo es demostrar la no inferioridad de la irradiación incidental de los nódulos axilares, comparada con la intencional en pacientes con cáncer de mama y con carga tumoral (TTL) por OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification) entre 250 y 15.000 copias/uL sin linfadenectomía. Estamos a la espera de resultados, lo cual permitirá definir la necesidad de un tipo de irradiación u otro. Solo se ha especificado en la recogida de datos la irradiación intencional (nivel I-II) en el 2% por participar en el estudio previamente mencionado y estar incluidas en esta

serie. Por otro lado, es a partir de finales de 2008 cuando se empieza a describir la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela por OSNA y ya en 2012 su aplicación iba siendo progresiva en los centros hospitalarios. En esta muestra la detección por esta técnica molecular se sitúa en el 44%. Predominando en 2014 en 86 pacientes frente a 56 con otras técnicas y con un incremento del 21,2% respecto a años anteriores. En cuanto a la descripción de los niveles ganglionares, a pesar de ser uno de los ítems en el cuaderno de recogida de datos, no se ha recogido adecuadamente por no tener un hábito en la descripción de estos volúmenes en las planificaciones e informes de radioterapia, por lo que puede existir infra o sobredosificaciones en la irradiación ganglionar.

En cuanto a la irradiación de la mamaria interna, aparece reflejada en las principales guías internacionales, sobre todo en cuadrantes internos, pacientes jóvenes y con gran afectación tumoral y axilar (Thorsen LB et al, 2014; Poortmans P et al, 2013 y 2014). Sin embargo, en esta serie ninguna paciente ha recibido irradiación de la mamaria interna, no siendo analizados estos factores de riesgo sobre todo la localización del tumor primario, por lo que puede afectar al análisis al no valorar qué pacientes se hubieran beneficiado de la irradiación de este nivel, aunque son pacientes sin importante afectación axilar ni tumores de gran tamaño.

Otro aspecto a tener en cuenta, es la sobreimpresión del lecho tumoral que está indicado en pacientes menores de 60 años, según los resultados a 10 años del estudio de EORTC (European Platform Cancer Research) publicado

por Bartelink H et al, 2007 con más de 5.000 pacientes. Objetivando una reducción de las recidivas locales del 11,6 %, especialmente en menores de 40 años y del 6% entre 41 y 50 años. En las pacientes mayores de 50 años, se puede valorar la indicación de boost en función de factores de riesgo como la presencia de carcinoma intraductal, márgenes quirúrgicos insuficientes o afectos, grado tumoral, presencia de receptores hormonales y la afectación linfovascular entre otros. De hecho, se ha publicado por Moran MS et al, 2014 el consenso sobre márgenes e irradiación en cáncer de mama en estadios I-II y Polo A et al, 2017 publicó las recomendaciones de sobreimpresión atendiendo a factores de riesgo, teniendo en consideración el consenso sobre márgenes de Moran. Dichas recomendaciones se han seguido en este estudio, administrando la sobreimpresión en pacientes menores de 60 años o con factores de riesgo.

Finalmente, hacer mención a los tratamientos sistémicos, que no han sido objetivo de análisis ni de valoración en este estudio. El motivo es que las pacientes ya habían sido seleccionadas según el resultado de la plataforma genómica a añadir quimioterapia adyuvante al tratamiento hormonal en función de las puntuaciones del riesgo según OncotypeDx® y MammaPrint®. Obteniendo un 32% de cambio de indicación por parte de los especialistas en función del resultado de los tests y acorde a los resultados de validez y utilidad de estas herramientas en la indicación del tratamiento adyuvante sistémico en estadios iniciales. En cambio, uno de los objetivos ha sido revisar los tratamientos locorregionales adyuvantes recibidos en esta población con una selección del riesgo por las plataformas genómicas, con

la intención de personalizar los mismos, de categorizar a las pacientes en grupos sobre todo de bajo riesgo dada la selección previa para mejorar las indicaciones terapéuticas. Todo ello, desarrollado en una herramienta integradora de múltiples variables entre ellas los resultados de las plataformas genómicas y los tratamientos locorregionales recibidos con el objetivo de poder des-escalar y reducir toxicidades. Por todo ello, en el siguiente punto se analiza el impacto en la supervivencia de los tests genómicos y los tratamientos locorregionales en pacientes con factores de bajo o riesgo intermedio.

5.3 DISCUSIÓN SOBRE LA SLP-L Y SG ANALIZADAS

En esta serie la selección del tratamiento adyuvante, ya sea con quimioterapia u hormonoterapia, se estableció atendiendo a los resultados de los tests. Sin embargo, no se ha demostrado impacto en el control evolutivo en términos de supervivencia atendiendo al tratamiento locorregional administrado ni según la plataforma empleada. Sin embargo, deseamos valorar la correlación de dichas plataformas con la recaída local y tal como queda reflejado en algún artículo donde se ha demostrado que el RS por OncotypeDx® puede ayudar a estimar el riesgo de recída locorregional. Pero, actualmente estos parámetros no se tienden a tener en cuenta a la hora de establecer las indicaciones del tratamiento adyuvante con irradiación. Y es debido en rasgos generales a que disponemos de datos escasos y heterogéneos que dificultan la inferencia de conclusiones correctas (Solin LJ et al, 2012; Solin LJ et al 2013; Mamounas EP et al, 2010; Mamounas EP et al 2013; Thaker NG et al, 2015).

Debido al rápido desarrollo que han tenido las pruebas genómicas en esta última década se supera la capacidad del clínico para valorar la utilidad de cada uno de los test en la práctica clínica. En el año 2012, Azim HA et al y el grupo IMPACKT (Improving care and knowledge through translational research in breast cancer) publicó una serie de recomendaciones encaminadas a mejorar su uso como herramientas pronósticas en el manejo del cáncer de mama. Es por ello por lo que establecieron la necesidad de

elaborar modelos que integren los parámetros clínico-patológicos clásicos junto con los resultados de los tests genómicos. También remarcaron que la utilidad clínica de estas pruebas debe establecerse en el marco de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados. Por último, insistieron en la importancia de elaborar registros de pacientes en los que tengamos un banco de datos global, que permita extraer conclusiones. Este estudio, surge precisamente, en parte de dichas recomendaciones y para analizar, aunque de forma retrospectiva una cohorte de pacientes con test genómico realizado por Mammaprint® y OncotypeDx®, el seguimiento y los tratamientos sobre todo locorregionales recibidos. Y podemos aseverar que las plataformas tienen diferente clasificación del riesgo por lo que es complicado compararlas, para ello se han unificado en OncotypeDx® las variables de riesgo sumando RS alto e intermedio, no pudiendo demostrar si una plataforma predice mejor que la otra, con resultados poco concluyentes. Actualmente, se dispone de una segunda generación de plataformas genómicas más acordes con este algoritmo presentado como son Prosigna® (PAM 50) y EndoPredict®, que combinan los resultados de expresión génica con parámetros clínico-patológicos con el objetivo de mejorar el riesgo de recaída de las pacientes. Por lo que podría valorarse si las nuevas herramientas disponibles podrían conseguir una mejora estratificación del riesgo al añadir estos parámetros clínico-patológicos, idea que concuerda con la creación de CLINGEN27. En estas pruebas pronósticas basadas en la expresión génica es importante establecer y definir la validez analítica y clínica de los tests, así como su utilidad clínica en las decisiones terapéuticas según Varga Z et al, 2013.

De hecho, los avances en el estudio molecular van dirigidos a poder identificar a priori aquellas pacientes que por características tanto clínicas como moleculares se beneficiarían de un procedimiento quirúrgico radical o conservador, pues sabemos que en triples negativas y HER2 positivas es mayor el riesgo de recidiva locorregional, así como en pacientes con BRCA1, BRCA2 (Kirova YM et al, 2019). Pero expertos como Sjöström M et al, 2017 y Goodwin P et al, 2019 concluyen que actualmente los subtipos biológicos moleculares y genéticos no pueden predecir el beneficio o no de la irradiación, de ahí la necesidad de considerar aspectos clínico-patológicos, moleculares y genéticos de forma conjunta. Similar tendencia en los resultados se ha obtenido en la serie de pacientes de la Comunidad Valenciana, pues el subtipo luminal tipo B ha predominado frente al subtipo A y ha presentado una asociación positiva con la recaída, pero sin ser significativa en el análisis multivariante.

A pesar de los inconvenientes, los perfiles moleculares para la recaída locorregional evolucionan rápidamente, los grupos de recurrence score por OncotypeDx® y sus riesgos de recaída ipsilateral son en gran medida heterogéneos y existe discordancia entre sus valores y la información que proporcionan los factores clínico-patológicos clásicos. De hecho, la integración de las puntuaciones genómicas de riesgo con los parámetros clínico-patológicos clásicos, el tipo de tratamiento y los factores relacionados con el paciente como sus comorbilidades asociadas pueden mejorar la estimación del riesgo de recaída locorregional. De ahí la

necesidad de homogeneizar los índices de riesgo de recaída de los estudios, para que así sea más fácil considerar no solo los factores moleculares y genéticos, sino los clínico-patológicos, porque se supone que conseguiremos una estratificación más precisa sobre todo en esa franja entre bajo e intermedio riesgo, aspecto también considerado por Goldstein LJ et al, 2008. Pero el análisis de las progresiones de la enfermedad en función del CLINGEN no ha aportado datos relevantes seguramente debido a los escasos eventos de progresión detectados.

Con respecto a los tratamientos locales empleados, no se ha establecido impacto en la supervivencia libre de progresión locorregional ni global al comparar tratamientos con cirugía conservadora o radical con o sin irradiación. Fundamentalmente, la mayoría de las pacientes han sido tratadas, bien tras la cirugía conservadora o tras la radical si existían factores desfavorables. Esto hizo que al disponer de una muestra de bajo riesgo de recaída que recibían tratamientos adyuvantes locales e incluso sistémicos en función de los tests, las tasas de recaída tras el seguimiento establecido fueran tan bajas. Por lo que, se orientó el desarrollo de esta tesis en la creación de una herramienta de riesgo integradora de todas las variables anteriormente expuestas para discriminar mejor la progresión en subgrupos de riesgo bajo e intermedio.

Los esfuerzos de investigación futura requerirán una evaluación prospectiva de estos factores en grandes conjuntos de datos por confirmar, validar e intergrar a las firmas moleculares con factores clínico-patológicos en

pacientes sobre todo de riesgo intermedio. Identificando pacientes con puntuaciones elevadas en subgrupos de bajo riesgo para personalizar sus tratamientos y reducir u omitir los mismos en puntuaciones más bajas.

5.4 DISCUSIÓN SOBRE EL NOMOGRAMA GENERADO

En este apartado la discusión se centra en la comparación del nomograma generado a partir de la herramienta CLINGEN27 con otros que se aplican en la práctica asistencial diaria. El objetivo es intentar individualizar los tratamientos, para evitar sobre o infratratamientos que puedan conllevar un deterioro en la calidad de vida como resultado de un exceso de toxicidad o un pobre control local.

Estas herramientas se construyen en base a un análisis de regresión logística de datos de una población conocida que al ingresar múltiples variables de una población específica entrega un valor de probabilidad de 0 a 1 que se representa por AUC (área bajo la curva), la cual define la probabilidad de detectar la recaída. Según Kattan MW et al, 2007 si se sitúa entre 0,60-0,71 es un test regular de detección de recaídas, si se sitúa entre 0,72-0,90 es aceptable y próximo a 1, muy bueno o excelente. El área bajo la curva obtenido con CLINGEN27 es aceptable y similar al reportado por otros.

A continuación, se muestran las publicaciones reportadas en otros nomogramas que han servido de modelo para la creación de esta herramienta predictora de riesgo. Destacar los trabajos respecto a este tema de Memorial Sloan Keettering Cancer Center (MSKC), que ha desarrollado diagramas bidimensionales, como herramientas disponibles en la web del centro, sobre todo orientadas a determinar el valor predictivo del análisis del ganglio centinela como factor predictor de la afectación de más

ganglios axilares y en el carcinoma in situ de mama como valor predictivo de la recaída locorregional.

Dado que en esta serie se analiza la recaída de cáncer de mama en estadio precoz, trabajos más acordes con la evolución de esta tesis son los de Witteveen A et al, 2015 que se basó en desarrollar y validar un modelo de regresión logística dependiente del tiempo para la predicción de la recurrencia locorregional y un nomograma para el apoyo a la decisión clínica. Se evaluó la discriminación de la herramienta, así como la estimación de riesgo anual y a 5 años, aspecto clave a considerar introducir en este algoritmo. Considerándose variables similares en esta muestra de 449 pacientes, donde también se ha clasificado en subgrupos de edad, pero sin incluir la multifocalidad, básicamente al no estar recogida en la base inicial. En el trabajo de Witteveen, no contemplaron la invasión linfovascular ni el estado de los márgenes. Además, hicieron una validación externa e independiente en una cohorte de 12.308 participantes entre 2007 y 2008, detectando 275 (2,2%) recaídas locorregionales y las estimaciones de riesgo no difirieron significativamente del grupo índice.

Otros nomogramas de aplicación clínica se han desarrollado en carcinoma in situ (CDIS). El nomograma de Memorial Cancer Center (MSCK) publicado por Sweldens C et al, 2014 observaron una probabilidad de concordancia estimada a 5 años y 10 años entre 0,66 y 0,61 respectivamente, datos similares a los obtenidos en esta serie, pero para carcinoma infiltrante. Y al igual que en CLINGEN27 los factores que asociaban riesgo de recaída se

asociaban a puntuaciones mayores y por tanto con mayor probabilidad de recaída.

También en CDIS, Yi M et al, 2012 evalúa este nomograma del Memorial en otra población del MD Anderson Center Cancer, en 794 pacientes con un seguimiento medio de 7,1 años, siendo más prolongado el seguimiento que en la revisión anterior. Observaron menos eventos de recaída ipsilateral (7,9% frente al 11%), siendo la probabilidad de recurrencia a 5 y 10 años del 5% y 7% respectivamente, con un índice de concordancia de 0,63 y con imperfecciones en la calibración y discriminación. En términos generales los autores consideran estos modelos imperfectos y la capacidad para predecir la recurrencia solo con parámetros clínicos es limitada. De ahí la necesidad de no solo considerar factores clínicos y de incorporar marcadores predictores de riesgo como los test genéticos y los subtipos moleculares intrínsecos, aspecto novedoso en CLINGEN. Pero sigue siendo necesaria una validación clínica externa independiente con amplias poblaciones de las mismas características y un seguimiento más prolongado dado el excelente pronóstico de este subgrupo de pacientes.

Se ha creado una herramienta que no solo incluye las variables de nomogramas ya validados como IBRT versión 2.0 y otros nomogramas, sino también variables independientes de predicción del riesgo como son los subtipos intrínsecos y los perfiles de expresión genómica (Van't Veer et al, 2002; Haffty BG et al, 2006; Nuyeten DSA et al, 2006; Cheng SH et al, 2006; Nguyen et al, 2008). Al comparar CLINGEN27 con otros algoritmos de uso

clínico como el IBRT (Ipsilateral Breast Tumor Recurrence), es el más parecido al modelo presentado en cuanto a las variables clínico-patológicas y de tratamiento incorporadas en la puntuación de riesgo, aunque IBRT no tiene en cuenta los factores moleculares ni genéticos. En esta serie de la Comunidad Valenciana se han considerado además, variables predictoras de afectación a distancia pero el tamaño muestral ha sido inferior y no se han incluido triples negativas aunque se ha incorporado el estado de los márgenes y los resultados de los test (Lim YJ et al, 2018).

CLINGEN27 precisa de una validación externa en subgrupos de bajo riesgo. La validación está pendiente sobre todo en poblaciones independientes para establecer una predicción del riesgo de recaída a más de cinco años, con el objetivo futuro de forma prospectiva a randomizar los tratamientos con radiaciones y analizar su impacto en la recaída. Se propondría en pacientes de alto riesgo por encima de 27, irradiar toda la mama incluyendo áreas ganglionares y sobreimpresiones frente a irradiaciones parciales en las pacientes con puntuaciones menores de 27, dada la evidencia de control local y menor toxicidad de estos tratamientos en las pacientes de bajo riesgo.

5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Con respecto a las restricciones de mayor interés del estudio, cabría destacar las propias del estudio científico realizado al ser retrospectivo y no aleatorizado. En este sentido es posible que se haya producido un sesgo en la selección de las pacientes. La valoración clínica en la serie inicial del estudio de las plataformas genómicas puede haber incluido a aquellas enfermas en las que existieran dudas sobre la decisión de la administración del tratamiento adyuvante sistémico por lo tanto con unos criterios de inclusión establecidos, pero a decisión del especialista. Además, el desarrollo principal de la metodología ha sido establecer una relación positiva de los factores pronósticos coincidentes en la literatura para ver si en esta población de bajo riesgo pueden predecir el riesgo de recaída, pero una probable limitación es un seguimiento corto dado el pronóstico excelente en este subgrupo de pacientes. A favor es que se ha seleccionado una población con características muy similares con muchas variables asociada al riesgo de recaída y abierta a ampliar y a incorporar al nomograma generado.

Otro aspecto a considerar es la subjetividad del investigador a la hora de puntuar el riesgo de entre 0 y 5, aunque se ha intentado realizar una estratificación atendiendo a los datos publicados en la literatura.

En un 10% de los casos, no se recogieron adecuadamente los datos, o bien por error en la cumplimentación de las casillas o por no encontrar los datos

en las historias clínicas. Pero dado que todos los clínicos que han participado en este estudio son oncólogos radioterápicos, estos resultados sólo pueden explicarse por un error en la cumplimentación de los apartados en el CRD, donde se ha podido interpretar erróneamente lo que se pedía en la casilla. Aunque en un intento de reducirlo, el investigador principal ha revisado los datos con el inconveniente de no ser posible al no estar referidos en las historias clínicas y con los años algunos colaboradores ya no trabajaban en su centro de reclutamiento inicial y no podían realizar el seguimiento.

Por otro lado, la incorporación de las variables de comorbilidad fue posterior al diseño del CRD, por lo que los colaboradores no lo incluyeron en la revisión inicial de los datos. Se solicitó la recogida de las variables en revisiones posteriores para actualizar el seguimiento y algunos colaboradores ya no estaban en sus centros iniciales, por lo que se recurrió a la búsqueda por ABUCASIS donde sí quedaba registrado el índice de masa corporal, pero sin ser actualizado en los seguimientos. Además, el resto de factores solamente se recogían en sus centros de salud si presentaban patología cardiovascular. Por ello, no se han introducido adecuadamente los datos en el estudio.

Por otro lado, la categorización de variables continuas conlleva inevitablemente a una pérdida de información. Así, por ejemplo, disponer del valor numérico de la carga tumoral axilar por OSNA en el ganglio

centinela nos habría ayudado más a definir el estado axilar y seguramente a poder recomendar la irradiación axilar.

Otra limitación a considerar, es que durante parte del período de reclutamiento, los pacientes recibían mayoritariamente tratamientos radioterápicos con fraccionamiento convencional. En el estudio nos encontramos en un período de difusión siendo actualmente los hipofraccionamientos estándares en la práctica clínica, por lo que probablemente nos conllevaría en un futuro no muy lejano a esa individualización terapéutica en el subgrupo de pacientes de bajo riesgo favorable.

La herramienta CLINGEN27 para la predicción del riesgo de recaída es simple de usar y muestra una adecuada capacidad predictiva en esta población, pero no hay que olvidar que un modelo predictivo de regresión logística jamás podrá ser totalmente validado de manera que el investigador no podrá estar absolutamente seguro de poder aplicarlo al siguiente paciente. En este estudio según los niveles de jerarquía de la validación de este modelo nos hemos quedado en el nivel 0 de validación interna, no llevando a cabo el nivel 1 de validación prospectiva, ni el 2 de validación independiente.

Se ha pretendido conseguir una herramienta para detectar progresiones, buscando una mayor sensibilidad de la prueba. Los resultados no pueden extrapolarse a otra población diferente de la Comunidad Valenciana. Para

proyecciones futuras, es necesaria una validación externa de CLINGEN27 con otra población similar de pacientes y posteriormente en un estudio prospectivo randomizado valorar qué subgrupos de pacientes de bajo riesgo pueden beneficiarse por ejemplo de una irradiación parcial del volumen mamario.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1- Las plataformas MammaPrint® y OncotypeDx® presentes en el estudio no son comparables pues presentan diferencias en la cuantificación del riesgo. Pero no observamos diferencias de interés por lo que podemos decir que CLINGEN27 puede ser una herramienta comparable con las plataformas genómicas, a la hora de estratificar a los pacientes atendiendo al riesgo de recaída.

2- No se objetivan diferencias en cuanto a los tratamientos locorregionales recibidos en la población de este estudio respecto a ser estratificados con ambas OncotypeDx® o MammaPrint®. Los especialistas siguen las recomendaciones de las guías de actuación clínica y los consensos nacionales, apreciándose un incremento significativo en el uso de los esquemas hipofraccionados en los últimos siete años, convirtiéndose a día de hoy en estándar clínico.

3- Existe una relación entre los factores clínico-patológicos genéticos con CLINGEN27 y también con los resultados de puntuación de riesgo de las plataformas genómicas. Una puntuación elevada de CLINGEN superior a 27 implica un mayor riesgo de recaída y se asocia con pacientes jóvenes, grado histológico alto, Ki67 elevado, subtipo intrínseco luminal tipo B, márgenes quirúrgicos afectos y afectación axilar.

4- CLINGEN27 muestra una sensibilidad adecuada al detectar una alta probabilidad a las pacientes con mayor riesgo de recaída, por lo cual podemos decir que nos aproximamos a los resultados de las plataformas, considerando que no solo tiene en cuenta factores genéticos sino también los clínicos por lo tanto con un importante valor pronóstico.

5- CLINGEN presenta un área bajo la curva adecuada y similar a otras herramientas de uso clínico.

6- Es una herramienta novedosa que integra los parámetros clínico-patológicos, moleculares y genéticos. Disponible on line y de fácil uso que permite inferir decisiones con cierta agilidad y rapidez. Se precisa de una validación externa e independiente y de un seguimiento más prolongado a la espera de un mayor número de eventos para poder implementar su uso en la práctica asistencial.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

-Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee P, Bliss JM, Bliss P, Bloomfield D, et al. First results of randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol.* 2011; 100:93-100.

-Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagay GN, Livingston RB, Tien Yeh I, et al. Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(1):55-65.

-Algara M, Foro P, Reig A, Lacruz M, Auñón C. Edad avanzada y neoplasia de mama. Utilidad del hipofraccionamiento. Resultados preliminares. *Oncología.* 1999; 22(4):35-40.

-Algara M, Foro P, Reig A, Lacruz M. Control local y resultados estéticos en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Un análisis de 397 casos consecutivos. *Rev Clin Esp.* 1999; 199(1):18-24.

-Algara M, Sanz X, Foro P, Lacruz M, Reig A, Quera J, et al. Risk factors of local relapse in breast cancer: The importance of age. *Clin Transl Oncol.* 2007; 9(2):110-6.

-Algara M, Sanz X, Foro P, Lacruz M, Reig A, Lozano J, et al. Use of radiation treatment units in breast cancer. Changes in last 15 years. *Clin Transl Oncol.* 2008; 10(1):47-51.

-Algara M, Arenas M, De Las Peñas D, Muñoz J, Carceller JA, Salinas J, et al. Radiation techniques used in patients with breast cancer: Results of survey in Spain. *Rep Prac Oncol Radiother.* 2012; 17(3):122-8.

- Algara M. OPTimizing Irradiation through Molecular Assessment of Lymph node (OPTIMAL). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335957> (1 septiembre 2017).
- Almagro E, González CS, Espinosa E. Factores pronósticos en cáncer de mama precoz. *Med Clin (Barc)*.2016; 146(4):167-71.
- Alvarado M, Carter DL, Guenther JM, Hagans J, Lei R, Leonard C, et al. The impact of genomic testing on the recommendation for radiation therapy in patients with ductal carcinoma in situ: A prospective clinical utility assessment of the 12-gene DCIS score™ result. *J Surg Oncol*. 2015; 111(8):935-40.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *Cancer J Clin*. 2017; 67(2):93-9.
- Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*. 2009; 36(3):237-49.
- Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, Flyger H, Kehlet H. Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer:a randomized trial. *Breast* 2012; 21(1):46–9.
- Anderson WF, Pfeiffer MR, Dores GM, Sherman ME.Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15 (10):1899-905.
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adults cancer. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017; 35:393-911.

-Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011; 29(29):3885-3891.

-Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast*. 2009; 18(3):171-4.

-Azim HA, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol*. 2013; 24:647-54.

-Bacchi CE, Prisco F, Carvalho FM, Ojopi EB, Saad ED. Potential economic impact of the 21-gene expression assay on the treatment of breast cancer in Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(2):186-91.

-Badger H, Fong A. A Randomised Phase III Trial of Adjuvant Radiation Therapy Versus Observation Following Breast Conserving Surgery and Endocrine Therapy in Patients With Molecularly Characterised Luminal A Early Breast Cancer. EXPERT trial. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02889874>

-Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 Trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3259-65.

-Bartelink H, Manington P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20 years follow-up of randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1):47-56.

-Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, et al. OPTIMA TMG. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(9).

-Baum M, Joseph DJ, Tobias JS, Wenz FK, KeshtgarMR, Alvarado M, et al. Safety and efficacy of targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) for early breast: First report of a randomized controlled trial at 10-years maximum follow-up. *Ann Oncol.* 2001; 12:1075-80.

-Bear HD, Wan W, Robidoux A, Rubin P, Limentani S, White RL, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol.* 2017; 115(8):917-23.

-Bellon J. The PRECISION Trial (Profiling Early Breast Cancer for Radiotherapy Omission): A Phase II Study of Breast-Conserving Surgery Without Adjuvant Radiotherapy for Favorable-Risk Breast Cancer. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653755>

-Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010; 37:4078-4101.

-Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barret JM, Barret-Lee PJ, Bliss JM, et al. The Start Trialists Group. The UK Standardisation of breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008; 371(9618):1098-107.

-Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. START Trialists Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9:331-41.

-Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consensus on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Review of the Spanish Society of Senology and Breast Pathology 2013. *Rev Esp Patol.* 2014; 47:22-32.

-Berg AO, Amstrong K, Botkin J, Calonge N, Haddow J, Hayes M, et al. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med.* 2009; 11:66-73.

-Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Russel NS, Poortmans P, Theuws J, et al. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94:1061-72.

-Brase J, Kronenwett R, Petry C, Denkert C, Schmidt M. From High-Throughput Microarray Based Screening to Clinical Application: The Development of a Second Generation Multigene Test for Breast Cancer Prognosis. *Microarrays.* 2013; 2(3):243-64.

-Brauntein LZ, Taghian AG, Niemierko A, Salama L, Capuco A, Bellon JR, et al. Breast-cancer subtype, age and lymph node status as predictors of local recurrence following breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 161 (1):173-179.

-Brunt AM, Haviland J, Sydenham M, Algurafi H, Alhasso A, Bliss P, et al. FAST Phase III RCT of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10 –year result (CRUKE/04/015). *ASTRO Annual Meeting late-breaking. Abstract Selection.* *Int J Radiat Oncol Phy.* 2008; 102(5):1603-4.

-Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week Schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol.* 2016; 120(1):114-8.

-Brunt AM, Haviland J, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhassa A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 6736 (20): 1613-26.

-Cardoso F, van't Veer L, Bogaert J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70- Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(8):717-29.

-Chang JC, Makris A, Gutierrez MC, Hilsenbeck SG, Hackett JR, Jeong J, et al. Gene expression patterns in formalin-fixed, paraffin-embedded core biopsies predict docetaxel chemosensitivity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 108(2):233-40.

-Chang JS, Chen J, Weinberg V, Fowble B, Serhi RA. Evaluation of Heart Dose for Left sided breast cancer patientes over an 11-year period spanning the transition from 2-dimensional to 3-dimensional planning. *Clin Breast Cancer*. 2016; 16(5):396-401.

-Cheng SH, Hong CF, Huang TT, Huang ES, Tsou MH, Shi LS, et al. An Eighteen-gene classifier predicts locoregional recurrence in postmastectomy breast cancer patients. *E Bio Medicine*. 2016; 16:74-81.

-Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Evans V, Godwon J, et al. Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (EBTCG). Effects of radiotherapy and of diffentecens in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-years survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366(9503):2087-106.

-Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring-therapies-Improvingthe management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*. 2015; 26(8):1533-46.

-Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal R, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5 years results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 390 (9):1048-60.

-Coles C, Donovan E, Venables K, Rowlings C, Maylex H, Bentzen S, et al. Randomised trial testing intensity modulated radiotherapy and partial organ radiotherapy in early breast cancer (import trial). *Br J Cancer*. 2004; 91 (Suppl 1):S80.

-Coles C, Yarnold J, Agrawal R, Bliss J, Brunt M, Chan C, et al. The IMPORT trials are launched (September 2006). *Clin Oncol*. 2006; 18(8):587-90.

-Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. 2017; 7(2):73-9.

-Courdi A, Gérard JP. Radiotherapy for elderly patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (36): 4571-3.

-Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Guillemin F, et al. Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27:2800-8.

-Curigliano G, Burstein J, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and Escalating Treatments for Early Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017; 28(8):1700-12.

-Darby SC, McGale P, Taulor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005; 6:557-65.

-Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriaga R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011; 378(9804):1707-16.

-Darby S, McGale P, Peto P, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedish women. *BMJ.* 2003; 326 (7383): 256-7.

-Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368 (11):987-98.

-De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet.* 1993; 341 (8852):1039-43.

-Delpech Y, Wu Y, Hess KR, Hsu L, Ayers M, Natowicz R, et al. Ki67 expression in the primary tumor predicts for clinical benefit and time to progression on first-line endocrine therapy in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 135(2):619-627.

-Dess RT, Liss A, Griffith K, Marsh RB, Moran JM, Mayo C, et al. Ischemic cardiac events following treatment of the internal mammary nodal region using contemporary radiation planning techniques. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017; 99, 1146-53.

-Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Verde C, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS); A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014. 15; (12):1303-10.

-Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(11):1829-34.

-Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nocilini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Update guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer.* 2017; 75:284-98.

-Edge SB, Compton CC. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York. Springer. 2010; Xiv, 648 p.p.

-Eastham JA, Scardino P, Kattan MW. Predicting and Optimal Outcome After Radical Prostatectomy: The Trifecta Nomogram. *J Urol.* 2008; 173(6):2207-10.

-Eschrich S, Fulp WJ, Pawitan Y, Foekens JA, Smid M, Martens JWM, et al. Validation of a radiosensitivity molecular signature in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2012. 18 (28):5134-43.

-Falahee M, Ercoli K, Plun-Favreau J. Retrospective budget impact analysis on the use of the OncotypeDx® test in Ireland. *St. Gallen International Breast Cancer Conference.* 2013; Abstract P281.

-Fei-Fei L, Wei Shi SJ, Done SJ, Miller N, Pintilie M, Voduc D, et al. Identification of a Low-Risk Luminal A Breast Cancer Cohort that may not benefit from breast radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2015; 33:2035-40.

-Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality World wide: IARC Cancer Base No.11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>

-Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stöger H, Jakesz R, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(5):1298-305.

-Franco P, Carlo Lorio G, Bartoncini S, Airlodi M, DeSanctis C, Castellano I, et al. De-escalation of breast radiotherapy after conserving surgery in low-risk early breast cancer patients. *Med Oncol*. 2018; 35(5):62.

-Fuentes-Raspall MJ, Caragol I, Alonso C, Ramón y Cajal T, Fisas D, Seoane A, et al. Apoptosis for prediction of radiotherapy late toxicity: lymphocyte subset sensitivity and potential effect of TP53 Arg 72Pro polymorphism. *Apoptosis*. 2015; 20(3):371-82.

-Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:963-70.

-Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992; 22(3):207-19.

-Galceran J, Amijide A, Carulla M, Mateos A, Quirón DR, Aleman A, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(7):799-825.

-Galimberti V, Cole BF, Zirrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol.* 2013; 14(4):297-305.

-Gebhardt B, Thomas J, Horne Z, Champ CE, Farrugia DJ, Diego E, et al. Is completion axillary lymph node dissection necessary in patients who are underrepresented in the ACOSOG 10011 trial?. *Adv Radiat Oncol.* 2018; 3(3):258-64.

-García-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, Palomo AG, González-Farre X, Margeli M, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17(12):939-45.

-Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, et al. Gene expression profiles in paraffin embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(29):7265-77.

-Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305(6):569-75.

-Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Keleman PR, et al. Effect of axillary dissection vs not axillary dissection on 10 year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA.* 2017; 318(10):918-26.

-Giordano SH, Lin Y-L, Kuo YF, Hortobagay GN, Goodwin JS. Decline in the use of Anthracyclines for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30:2232-9.

-Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care.* 2017; 12(2):102-7.

-Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol.* 2016; 34(20):2341-9.

-Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Kraemer S, et al. Prognostic impact of 21-gene Recurrence Score, IHC4, and central grade in high-risk HR+/HER2- early breast cancer (EBC): 5-year results of the prospective Phase III WSG PlanB trial. *J Clin Oncol.* 2016; 15 suppl:556.

-Gospodarowicz M, O'Sullivan B. Prognostic factors in cancer. *Semin Surg Oncol.* 2003; 21(1):13-8.

-Goldhirsch A, Winer E, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013; 24:2206–23.

-Goldstein LJ, Gray R, Badve S, Childs BH, Yoshizawa C, Rowley S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinic pathologic features. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25):4063-71.

-González Barón E, Casado E, Feliu J, de Castro J, Ordoñez A, Zamora P, de la Garza L. Factores Pronósticos en Oncología. Madrid: McGrawHill. Interamericana; 2005; p.1-7.

-Goodwin PM. Breast Cancer Biologic Subtype does not predict radiotherapy benefit. *Oncology Times.* 2019; 41 (9):29-33.

-Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non breast cancer after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and Meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol.* 2015; 114 (1):56-65.

-Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Chirlaque MD, Quirós JR, et al. Supervivencia de Cáncer en España, 2002-2013. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2019.

-Guinot JL, Gutierrez C, Guedea F, Arribas L. La irradiación parcial acelerada de la mama: un nuevo paradigma en el tratamiento precoz de mama. Rev Senol Patol Mamar. 2016; 29(4):170-5.

-Györfy B, Hatzis C, Sanft T, Hofstatter E, Aktas B, Pusztar L. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. Breast Cancer Res. 2015; 17:11-19.

-Habel LA, Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. Breast Cancer Res. 2006; 8(3):R25.

-Hajage D, de Rycke Y, Bollet M, Savignoni A, Pierga CM, Horlings HM, et al. External validation of Adjuvant Online breast cancer prognosis tool. Prioritising recommendations for improvement. PloS One. 2011; 6(11):e27446.

-Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo Am, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016; 34(10):1134-50.

-Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2007; 34(10):1134-50.

-Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncology* 2013; 14:1086-94.

-Haffty BG. Molecular and genetic markers in the local-regional management of breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002; 12(4):329-40.

-Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin L. International Union against Cancer. Prognostic factors in cancer. Berlin; New York: Springer. 1995; Xvi, 290 p.p.

-Hoening MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99, 365-75.

-Houvenaeghel G, Resbeut M, Boher JM. Sentinel Node Invasion: is it necessary to perform axillary lymph node dissection?. Randomized trial SERC. *Bull Cancer.* 2014; 101(4): 358-63.

-Houvenaeghel G, Cohen M, Raro P, De Troyer J, Tunon de Lara C, et al. Overview of the pathological results and treatment characteristics in the first 1000 patients randomized in the SERC trial: axillary dissection versus no axillary dissection in patients with involved sentinel node. *BMC Cancer.* 2018; 18:115-9.

-Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2009; 19(4): 204-10.

-Hudis CA, Dickler M. Increasing Precision in adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(8):790-9.

-Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351 (10):971-7.

-Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy Plus Tamoxifen with irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013; 31(9):2382-87.

-Hortobagyi GN, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual. Illinois: Springer International Publishing; 2017: 589-628.

-Houpu Y, Fei X, Yang Y, Fuzhong T, Peng L, Lin C, et al. Use of Memorial Sloan Kettering Cancer nomogram to guide intraoperative sentinel lymph node frozen sections in patients with early breast cancer. *J Surg Oncol.* 2019; 120(49):587-92.

-Houvenaeghel G, Classe JM, Garbay JR, Giard S, Cohen M, Faure C, et al. Prognostic value of isolated tumor cells and micrometastases of lymph nodes in early-stage breast cancer: a French sentinel node multicenter cohort study. *Breast.* 2014; 23 (5):561-6.

-Houvenaeghel G, Cohen M, Raro P, De Troyer J, Tunon de Lara C, Gimbergues P, et al. Overview of the pathological results and treatment characteristics in the first 1000 patients randomized in the SERC trial: axillary dissection in patients with involved sentinel node. *BMC Cancer.* 2018; 18: 1153-8.

-IBTR Version 2.0 Breast Cancer Model. Disponible en: <https://www.tuftsmedicalcenter.org/ibtr/>

-Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte, año 2018. Dic 2018. [último acceso el 19/01/19] Disponible en: <https://www.ine.es/prensa/prensa.htm>

-Jagsi R. The IDEA Study (Individualized Decisions for Endocrine Therapy Alone). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400190>

-Jones SE, Savin M, Holmes F, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:5381-7.

-Kalinsky KM. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestano with or without chemotherapy in treating patients with invasive breast cancer. Disponible en el siguiente enlace web: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037>

-Kattan MW. Evaluating a Marker's Contribution to a Nomogram: The GEMCap Example. *Clin Cancer Res*. 2004; 16 (1):195-202

-Kattan MW, Scardino PT, et al. Evidence for the usefulness of nomograms. *Nat Clin Pract Urol*. 2007; 4:638-9.

-Katz A, Smith BL, Golshan M, Niemierko A, Kobayashi W, Raab RA, et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2093-8.

-Kerns SL, West CM, Andreassen CN, Barnett GC, Bentzen SM, Burnet NG, et al. Radiogenomics: the search for genetic predictors of radiotherapy response. *Future Oncol*. 2014 Dec; 10(15):2391-406.

-Kilickap S, Kaya Y, Yucel B, Tuncer E, Babacan NA, Elagoz S, et al. Higher Ki67 expression is associated with unfavorable prognostic factors and shorter survival in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(3):1381-85.

-Kirova YM, Loap P, Fourquet A. Benefit of post mastectomy radiation therapy (PMRT) in node-positive, HER2-positive patients with breast cancer receiving anti-HER2 treatments. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2019; 106(3):511-13.

-Kirwan CC, Coles CE, Bliss J, Fox L, Kilburn L, Griffin C, et al. Postoperative avoidance of radiotherapy biomarker selection of women at very low risk of local recurrence. *Clin Oncol.* 2016; 28(9):594-6.

-Koboldt DC, Fulton C, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012; 490(7418):61-70.

-Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from NSABP B32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10): 927-33.

-Kreiter E, Richardson A, Potter J, Yasui Y. Breast Cancer: trends in international incidence in men and women. *Br J Cancer.* 2014; 110(7): 1891-7.

-Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ.* 2000; 320 (7233):474-8.

-Krop I, Ismaile N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2017; 35(24):2838-47.

-Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM, van der Pol M, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2015; 16(3): 266-73.

-Lange S, Scheibler F, Flerer D, et al. Interpretation of the results of the MINDACT Study and consequent recommendations in the updated ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (4):429-30.

-Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19(12):2012-9.

-Lim YJ, Lee S-W, Choi N, Kwon J, Eom KY, Kang E, et al. A novel prognostic Nomogram for predicting risks of distant failure in patients with invasive breast cancer following postoperative adjuvant radiotherapy. *Cancer Res Treat*. 2018; 50 (4):1140-48.

-Liu FF, Shi W, Done SJ, Miller N, Pintilie M, Voduc D, et al. Identification of a Low-Risk Luminal A Breast Cancer Cohort That May Not Benefit From Breast Radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18):2035-40.

-López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, García-Pérez J, Ramis R, et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer*. 2014; 14:535.

-Louwman WJ, Vulto JC, Verhoeven RH, Nieuwenhuijzen GAP, Goebergh JWW, Voogd AV. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer*. 2007; 43(15):2242-52.

-Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(3):R65.

-Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffeta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30:781-7.

-Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005; 23:3686-96.

-Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABPB-20. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10):1677-83.

-Mamounas EP, Tang G, Paik S, Baehner E, Liu Q, Jeong J, et al. Prognostic impact of the 21-gene recurrence score (RS) on disease-free and overall survival of node-positive, ER-positive breast cancer patients (pts) treated with adjuvant chemotherapy: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (suppl 27; abstr 1).

-Mamounas E, Tang G, Paik S, Baehner E, Liu Q, Jeong J, et al. The 21-gene Recurrence Score (RS) Predicts Risk of Loco-regional Recurrence (LRR) in Node (+), ER (+) Breast Cancer (BC) After Adjuvant Chemotherapy and Tamoxifen: Results from NSABP B-28. Presented at: Society of Surgical Oncology 66th Annual Cancer Symposium, National Harbor, Maryland, 2013; Mar 6-9. National Harbor, MD.

-Mamounas EP, Bandos H, White JR. A phase III superiority clinical trial designed to determine if chest wall and regional nodal radioterapy (CWRNRT) post mastectomy or the addition of rNRT to breast RT post breast-conserving surgery will reduce invasive cancer events in patients with positive axillary nodes and convert to ypN0 after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Reseach.* 2017. Abstract OT2-03-01.

-Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld?. *Radiother Oncol*. 2009; 90(1):14-22.

-Martín M, Llombart-Cussac A, Lluch A, Alba E, Munárriz B, Tusquets I, et al. Epidemiological study of the GEICAM group about breast cancer in Spain (1990-1999): El Alamo Project. 2004; 122(1):12-7.

-Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, Lluch A, Munárriz B, Passtor M, et al. The "Alamo" Project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Trans Oncol*. 2006; 8(7):508-18.

-McGuire A, Brown JA, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers*. 2015; 7(2):908-29.

-Mock U, Mayer R, Potter R, Jäger R, Vutuc C, Eiter H, et al. The med AUSTRON/OGRO patterns of care study on radiotherapy indications in Austria. *Radiother Oncol*. 2004; 73 (Suppl 2): S29-34.

-Monten C, Lievens Y, Olteanu LAM, Paelinck L, Speleers B, Broecke RVD, et al. Highly Accelerated Irradiation in 5 Fractions (HAI-5): Feasibility in Early Women With Early or Locally Advanced Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 98(4):922-30.

-Moran MS, Schnit SJ, Guliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton A, et al. Society of Surgical Oncology American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2014; 88(3):553-64.

-Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15-18 March 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. *E cancer medical science*; 2017; 11:732.

-Muller BM, Brase JC, Haufe F, Weber KE, Budzies J, Petry C, et al. Comparison of the RNA-based EndoPredict® multigene test between core biopsies and corresponding surgical breast cancer sections. *J Clin Pathol*. 2012; 65(7):660-2.

-Munshi A, Budrukkar A. Hypofractionated radiation therapy in breast cancer: a revolutionary break through or a long way to go?. *J Clin Oncol* 2007; 25(4):458-9.

-Nadeem RM, La Gudur D, Saidan ZA. An independent assessment of the 7 nomograms for predicting the probability of additional axillary nodal metastases after positive sentinel lymph node biopsy in a cohort of British patients with breast cancer. *Clin Breast cancer*. 2014; 14:272-9.

-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) version 4. 2020 invasive breast cancer. Disponible en: <https://www.nccn.org/professionals/radiation/default.aspx>

-NICE. Diagnostic guidance document. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint®, OncotypeDx®, IHC4 and Mammostrat. Published 2013. Disponible en: nice.org.uk/guidance/dg10

-Nguyen P, Taghian A, Katz MS, Niemmierko A, Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (14): 2373-8.

-Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(27):2817-26.

-Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23. abstract 510.

-Paik S, Tang G, Shak S, Chungyeul K, Baker J, Cronin WK, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(23):3726-34.

-Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Puruhotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg*. 2008; 95:302-9.

-Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1160–7.

-Pierce LJ, Feng M, Griffith KA, Jagsi R, Boike T, Dryden D, et al. Recent time trends and predictors of heart dose from breast radiation therapy in a large quality consortium of radiation oncology practices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99:1154-61.

-Perou CM, Sorlie MB, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406 (6997):747-52.

-Penault-Llorca FM, Filleron T, Asselain B, Baehner FL, Fumoleau P, Lacroix-Triki M et al. Prediction of recurrence with the OncotypeDx® recurrence score in node-positive, HR-positive, breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: Results from PACS01 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32:15 suppl: abstr 11052.

-Petkov V, Miller DP, Howlander N, Gliner N, Howe S, Schussler N, et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer*. 2016; 2:16017.

-Piñero A, Canteras M, Moreno A, Vicente F, Giménez J, Tocino A, et al. Multicenter validation of two nomograms to predict non-sentinel node involvement in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2013; 15(2):117-23.

-Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovacs G, Polo A, Lyczel J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the groupe européen de curiethériapi-european society for therapeutic radiology and oncology (CEG-ESTRO) Breast Cancer Working Group based on clinical evidence. *Radiother Oncol*. 2010; 94(3):264-73.

-Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year result of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol*. 2013; 108(2):197-202.

-Polgár C, Ott OJ, Hildebrant G, Kauer-Doner D, Knauerhase H, Major T, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in situ carcinoma for female breast: 5 –year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(2):259-68.

-Polo A, Plogar C, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, GutiérrezC, Galalae R, et al. Risk factors and stage-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy*. 2017; 16(3):52-64.

-Pollán M, García-Mendizabal MJ, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pastor R, Ramis R, et al. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicoonología*. 2007; 4: 231-48.

-Pollán M, Jara C, López-Tarruella S, Carrasco E. El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1998–2001). GEICAM. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. 2014.

-Polley M-YC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105:1897-906.

-Poortmans PSH, Kirkove C, Budach V, Maingon P, Valli MC, Collette S, et al. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925. *Eur J Cancer.* 2013; 43 (Suppl 2).

-Poortmans P, Struikmans H, Collette S, Kirkove C, Budach V, Maingon P, et al. Lymph node RT improves survival in breast cancer: 10 years results of the EORTC ROG and BCG phase III trial 22922/10925. *Radiother Oncol.* 2014; 111(suppl 1):215-6.

-Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 317-27.

-Pötter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch, Handl-Zeller L, Pakisch B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68 (2):334-40.

-Prades J, Algara M, Espinàs JA, Farrús B, Arenas M, Reyes V. Understanding variations in the use of hypofractionated radiotherapy and its specific indications for breast cancer: A mixed-methods study. *Radiother Oncol* 2017; 123(1):22-28.

-Prat A, Cheang MC, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, Tyldesley S, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(2):203-9.

-Prat A, Bianchini G, Thomas M, Belousov A, Cheang CU, Koehler A, et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(2):511-21.

-Prescott RJ, Kunkler IH, Williams LJ, King CC, Jack W, van der Pol M, et al. A randomised controlled trial of postoperative radiotherapy following breast-conserving in a minimum-risk older population. The PRIME trial. *Health Technol Assess.* 2007; 11(31):1-149.

-Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butlerr SM, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152(2):389-98.

-Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Baehner FL, Miller DP, et al. Multigene Expression Assay and Benefit of Radiotherapy After Breast Conservation in Ductal Carcinoma in situ. *J Natl Cancer Insr.* 2017; 109 (4):1-8.

-Rakovitch E, Sutradhar R, Hallett M, Thompson AM, Gu S, Dumeaux V, et al. The time-varying effect of radiotherapy after breast conserving surgery for DCIS. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 178 (1): 221-30.

-Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1539–69.

-Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Glueck S. Concepts and Techniques of Intraoperative Radiotherapy (IORT) for breast cancer. *Breast Cancer*. 2008; 15(1):40-6.

-Roberts MC, Miller DP, Shak S, Petkov VI. Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and OncotypeDx® Recurrence Score results in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 163(2):303-10.

-Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87(5):1051–7.

-Rodríguez N, Sanz X, Foro P, Reig A, Membrive I, Lozano J, et al. Phase III study comparing accelerated partial breast irradiation vs whole breast radiation therapy using 3D-CRT. *Radiotherapy and Oncology, Proceedings of ESTRO 31*. 2012; 103(Suppl 1):S400.

-Rodríguez XS, Foro P, Reig A, Lacruz M, Lozano J, Membrive I, et al. Phase III study comparing accelerated partial breast irradiation vs whole breast irradiation using 3D-CRT. Interim analysis. *Radiother Oncol*. 2008; 88:S201.

-Rokovitch E, Gray R, Baehner FL, Miller DP, Sutradhar R, Crager M, et al. Refined estimates of local recurrence risks by DCIS score adjusting for clinic pathological features: a combined analysis of ECOG-ACRIN ES194 and Ontario DICS cohort studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 169(2):359-69.

-Rubio IT, Espinosa-Bravo M, Rodrigo M, Amparo Viguri Diaz M, Hadisson D, Sagasta A, et al. Nomogram including the total tumoral load in the sentinel node assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 147 (2):371-80.

-Salas Trejo D, García J, Ibáñez J, Pons C, Vicente C, Molina A. Programa de prevención de cáncer de mama de la Comunitat Valenciana. 2012. 4ª edición.

-Samper-Ots PM, Murillo MT, Díaz-Fuentes R, Guinot JL. Consensus of the Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR) Brachytherapy Group on Brachytherapy in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012; 14 (3):177-82.

-Sanghani M, Balk E, Cady B, Wazer D, Wazer D. Predicting the risk of local recurrence in patients with breast cancer: an approach to a new computer-based predictive tool. *Am J Clin Oncol*. 2007; 30(5):473-80.

-Sanghani M, Truong PT, Raad RA, Niemierko A, Lesperance M, Olivotto IA, et al. Validation of a web-based predictive nomogram for ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28(5):718-22.

-Sanz J, Algara M, Foro P, Reig A, Lozano J, Membrive I, Rodríguez N. Radioterapia hipofraccionada semanal en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mam*. 2008; 21(4):145-150.

-Sapino A, Roepman P, Linn SC, Snel MHJ, Delahaye LJMJ, vanden Akker J, et al. MammaPrint Molecular Diagnostics on Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue. *J Mol Diagn*. 2013; 16:190-7.

-Sávolt Á, Pèley G, Porlgár C, Udvarhelyi N, Rodbovszky G, Kovács P, et al. Eight-year follow up results of the OTOSOR trial: The optimal treatment of the axilla-surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(4):672-9.

-Scow JS, Degnim AC, Hoskin TL, Reynolds C, Boughey JC. Assessment of the performance of the Stanford Online Calculator for the prediction of non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Cancer*. 2009; 115(18):4064-70.

-Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26:v8-30.

-SEOM. Las cifras del cancer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf

-Shah C, Vicini F, Shaitelman SF, Hepel J, Keisch M, Arthur D, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy*. 2017; 17 (1):154-70.

-Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001; 344:1997-2008.

-Shimazu K, Sato N, Ogiya A, Sota Y, Yotsumoto D, Ishikawa T et al. Intraoperative Nomograms Based on One-Step Nucleic Acid Amplification for Prediction of Non-sentinel node Metastasis and four or more axillary node metastases in Breast cancer patients with sentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol* 2018. 25:2603-11.

-Shumway DA, McLeod CM, Morrow M, Li Y, Kurian AW, Sabolch A, et al. Patient experiences and clinical views on the role of radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol*. 2018; 100 (5): 1237-45.

-Sjöström M, Lundstedt D, Hartman L, Holmberg E, Klillander F, Kovács A, et al. Response to radiotherapy after breast conserving surgery in different breast cancer subtypes in the Swedish breast cancer group 91 radiotherapy randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(28): 3222-29.

-Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21:1195-204.

-Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffy BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74:987-1001.

-Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(10):701-10.

-Solin LJ, Gray R, Goldstein LJ, Recht A, Baehner FL, Shak S, et al. Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 134(2):683-92.

-Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(10):701-10.

-Sorli 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 US A.* 2001; 98(19):10869-74.

-Soulos PR, Yu J, Robertes KB, Raldow AC, Herrin J, Long JB, Gross CP. Assessing the impact of a cooperative group trial on breast cancer care in the Medicare population. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (14); 1601-7.

-Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Kathleen I, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(21):2005-14.

-Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H et al. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://eco.iarc.fr>, último acceso el 10/01/2020

-Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, Soussan-Gutman L, Geffen DB, Nisenbaum B et al. Real-life analysis evaluating 1594 N0/Nmic breast cancer patients for whom treatment decisions incorporated the 21-gene Recurrence Score result: 5-year KM estimate for breast cancer specific survival with Recurrence Score results >30 is >98%. *Cancer Res.* 2016; 76 (4 suppl):P5-08-02.

-Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Pötter R, Fietkau R, Lyczek J, et al. First clinical results of the GEC-ESTRO breast WG phase III multicentric PBI/APBI trial. *Radiotherapy and Oncology, Proceedings of the World Congress of Brachytherapy.* 2012; Vol. 103 Suppl 2:S35-6.

-Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387:229-38.

-Strnad V, Major T, Polgar C, Lotter M, Guinot JL, Gutierrez-Miguel C, et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost-GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol.* 2018; 128:411-20.

-Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003; 97:2869-79.

-Sweldens C, Peeters S, van Limbergen E, Janssen H, Laenen A, Patil S, et al. Local Relapse After Breast-Conserving Therapy for Ductal Carcinoma in situ. A European Single-center Experience and External Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center DCIS Nomogram. *Cancer J.* 2014; 20(1):1-7.

-Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jaggi R, Duane F, Darby SC, et al. Exposure of heart in breast cancer radiation therapy: a systematic review of heart doses published during 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93(4):845-53.

-Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (15):1641-49.

-Telli M L, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17(5,5):552-5.

-Thaker NG, Hoffman KE, Stauder MC, Shaitelman SF, Strom EA, Tereffe W, et al. The 21-gene recurrence score complements IBTR! Estimates in early-stage, hormone receptor-positive, HER2-normal, lymph node-negative breast cancer. *SprinterPlus.* 2015; 4:36-44.

-Thorsen LB, Thomsen MS, Berg M, Jensen I, Overgaard M, Overgaard J, et al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. *Acta Oncol.* 2014; 53 (8):1027-34.

-Tinterri C, Gatzemeier W, Costa A, Gentilini MA, Zanini V, Regolo L, et al. Breast-conservative surgery with and without radiotherapy in patients aged 55-75 years with early stage breast cancer: A prospective, randomized, multicenter trial analysis after 108 months of median follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21:408-415.

-Toi M, Iwata H, Yamanaka T, Masuda N, Ohno S, Nakamura S, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (OncotypeDx®) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer*. 2010; 116(13):3112-8.

-Torres-Roca JF, Fulp W, Caudell JJ, Servant N, Bollet MA, van de Vijver M, et al. Integration of a radiosensitivity molecular signature into the assessment of local recurrence risk in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 93(3):631-8.

-Turashvili G, Brogi E, Morrow M, Dickler M, Norton L, Hudis C, et al. Breast carcinoma with 21-gene recurrence score lower than 18: rate of locoregional recurrence in a large series with clinical follow-up. *BMC Cancer*. 2018; 18(1):42-9.

-Ueno T, Masuda N, Yamanaka T, Saji S, Kuroi K, Sato N, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score® as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19(4):607-13.

-Vaidya JS, Joseph D, Hilaris BS, Tobias JS, Houghton I, Keshtgar M, et al. [Targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer (TARGIT): an international trial]. *Radiother Oncol*. 2002; 64, S1:S136.

-Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9735):91-102.

-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-years results for local control and overall survival from TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014; 383 (9917):602-13.

- Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Coombs N, Singer J, Edds S, et al. Reduced mortality with partial breast irradiation for early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 96(2):259-65.
- Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart A a M, Voskuil DW, et al. A Gene-Expression Signature Asa Predictor of Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(25):1999-2009.
- Van Hulle H, Naudts D, Deschepper E, Vakaet V, Paelinck L, Post G, et al. Accelerating adjuvant breast irradiation in women over 65 years: Matched case analysis comparing a 5-fractions Schedule with 15 fractions in early and locally advanced breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019; 10(6):987-89.
- Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, González-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015; 33(24):2695-704.
- Van't Veer L, Dai H, Van de Vijver MJ, He YH, Hart A, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; 415(6871):530-6.
- Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(10):1140-51.
- Varga Z, Sinn P, Fritzsche F, von Hochstetter A, Noske A, Schraml P, et al. Comparison of EndoPredict®and OncotypeDx®test results in hormone receptor positive invasive breast cancer. *PLoS One* 2013; 8(3):e58483.

-Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(16):1227-32.

-Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Rotmensz N, Sangelli C, Luini A, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(13):1269–77.

-Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10):1684-91.

-Wang F, Li H, Tan PH, Chua ET, Yeo RM, Lim FL, Kim SW, et al. Validation of nomograma in the prediction of local recurrence risks after conserving surgery for Asian women with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22:S502-8.

-Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, Jin J, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: A randomized, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (3):352-60.

-West C, Azria D, Chang-Claude J, Davidson S, Lambin P, Rosenstein B, De Ruysscher D, Talbot C, Thierens H, Valdagni R, Vega A, Yuille M. The REQUITE project: validating predictive models and biomarkers of radiotherapy toxicity to reduce side-effects and improve quality of life in cancer survivors. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014; 26(12):739-42.

-Whelan T, Smith S. A Prospective Cohort Study Evaluating Risk of Local Recurrence Following Breast Conserving Surgery and Endocrine Therapy in Low Risk Luminal A Breast Cancer. LUMINA. 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01791829>

-Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(15):1143-50.

-Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, Chapman W, Chua B, Nabid A, et al. NCIC-CTG MA 2.0: An Intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(suppl):AbsLBA1003.

-Whelan TJ, Olivo IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373,307-316.

-Whelan TJ, Julian JA, Berrang T, Kim DH, Germain I, Fyles A, et al. RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) in: *Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium*: 2018. Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2019; 79(4 Suppl): Abstract nr GS4-03.

-Witteveen A, Vliegen IM, Sonke GS, Klaase JM, Ijzerman J, Siesling S. Personalisation of breast cancer follow-up: a time dependent prognostic nomogram for the estimation of annual risk of locoregional recurrence in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2015. 152(3): 627-36.

-Yamauchi J, Nakagawa C, Yamashige S, Takei H, Yoshida A, Chien R, et al. Societal cost-effectiveness analysis of the 21-gene assay in estrogen-receptor-positive, lymph-node-negative early-stage breast cancer in Japan. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14:372-79.

-Yardley DA, Peacock NW, Shastry M, Burris HA, Bechhold RG, Hendricks CB, et al. A phase II trial of ixabepilone and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy for patients with HER2-negative breast cancer: correlation of pathologic complete response with the 21-gene recurrence score. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 154(2):299-308.

-Yarnold J, Bentzen S, Coles C, Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: Myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79 (1):1-9.

-Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Mittendorf EA, Bedrosian I, Lucci A, et al. Evaluation of the breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrences in patients with ductal carcinoma in situ after local excision. *J Clin Oncol* 2012;30 (6):600-7.

-Zhang H, Ma G, Du S, Sun J, Zhang Q, Yuan B, et al. Nomogram for predicting cancer specific survival in inflammatory breast carcinoma: a SEER population-based study. *Peer J.* 2019; 16:7:e7659.

-Zhang WW, Tong Q, Sun JY, Hua X, Longz Q, Deng JP, et al. 21-gene recurrence score assay could not predict benefit of post-mastectomy radiotherapy in T1-T2 N1mic ER positive HER2 negative breast cancer. *Front Oncol.* 2019; 16(9):270-8.

-Zelnak AB, Murali S, Styblo TM, Carlson GW, Gabram SA, Rizzo M, et al. Phase II trial evaluating the use of 21-gene recurrence score (RS) to select preoperative therapy in hormone receptor (HR)-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl): abstr 562.

8. TABLAS

Tabla 1. Estadios pronósticos de CM inicial (0-IIB) según AJCC (8ª edición).

Tabla 2. Estadio pronóstico AJCC (8ª edición) según el grado histológico (G), receptores hormonales y HER2.

Tabla 3. Estudio pronóstico AJCC (8ª edición) al añadir RS<11 por OncotypeDx®.

Tabla 4. Resumen y clasificación de los factores pronósticos y predictivos en CM.

Tabla 5. Indicaciones para la irradiación parcial de mama según ASTRO y GEC-ESTRO.

Tabla 6. Recomendaciones RT adyuvante locorregional en CM St. Gallen 2017 y 2019.

Tabla 7. Estudios dirigidos por biomarcadores para omisión de la radioterapia.

Tabla 8. Subtipos intrínsecos (St Gallen 2017).

Tabla 9. Tratamiento sistémico según RE positivo, HER2 negativo y estadio pronóstico.

Tabla 10. Estudios de plataformas genómicas y recaída local.

Tabla 11. Área bajo la curva (AUC) de nomogramas de uso clínico.

Tabla 12. Distribución desde la Consellería de Sanidad de la C.V. por hospitales y la prueba genética que pueden solicitar.

Tabla 13. Registro por centros del total de pacientes y la situación de la recogida de datos.

Tabla 14. Puntuación de las variables en función del riesgo de recaída.

Tabla 15. Características de las pacientes y de la enfermedad.

Tabla 16. Distribución de las plataformas empleadas y su clasificación por riesgo.

Tabla 17. Frecuencias de irradiación áreas ganglionares (RT nodal).

Tabla 18. Distribución por centros de la C.V. de recaídas locorregionales, a distancia y exitus.

Tabla 19. Pacientes con recaída locorregional y tratamiento del tumor primario.

Tabla 20. Localización de las recaídas locorregionales y tratamiento de rescate.

Tabla 21. Descripción de factores clínicos-patológicos, moleculares y genéticos en las progresiones a distancia.

Tabla 22. Descripción de la localización de la progresión a distancia y el rescate a la progresión.

Tabla 23. Frecuencias de casos según las puntuaciones de riesgo.

Tabla 24. Medidas de centralización y dispersión de CLINGEN.

Tabla 25. Sensibilidad y Especificidad de CLINGEN27.

Tabla 26. Estudio diagnóstico de CLINGEN.

Tabla 27. Coordenadas de la curva ROC con la variable progresión.

Tabla 28. Análisis univariante de variables clínico-patológicas, moleculares y plataformas genómicas para analizar la influencia con los eventos de progresión.

Tabla 29. Análisis multivariante de variables clínico-patológicas y subtipo luminal para analizar la influencia con los eventos de progresión.

Tabla 30. Comparación de la puntuación CLINGEN 27 con factores clínico-patológicos y con las dos plataformas genómicas.

9. FIGURAS

Figura 1. Evaluación temporal de las tasas de incidencia global del cáncer (excluidos los cutáneos no melanoma) y de los cánceres más frecuentes en mujeres en España entre 2003 y 2020.

Figura 2. Estimación de la prevalencia a 5 años de los tumores en España para el año 2018 (población general).

Figura 3. Incidencia de CM atendiendo al género femenino y edad en la C.V.

Figura 4. Radioterapia adaptada al riesgo.

Figura 5. Panel de acceso de cada usuario al registro de pacientes.

Figura 6. Panel de acceso al cuaderno de recogida de datos.

Figura 7. Panel de cumplimentación de datos por centro.

Figura 8. Ventanas de recogida de datos.

Figura 9. Datos de los test genómicos

Figura 10. Datos de tratamientos realizados.

Figura 11. Datos de seguimiento.

Figura 12. Tamaño definitivo de la muestra.

Figura 13. Técnica RT según grupos de edad.

Figura 14. Radioterapia sobre áreas ganglionares (RT nodal) en 32 pacientes.

Figura 15. Supervivencia libre de progresión locorregional con un seguimiento medio de 63,2 meses.

Figura 16. Supervivencia libre de progresión locorregional según el tratamiento local realizado.

Figura 17. Supervivencia libre de progresión locorregional, según plataforma genómica.

Figura 18. Supervivencia global en meses.

Figura 19. Supervivencia global atendiendo a los tratamientos recibidos.

Figura 20. Supervivencia global según plataforma genómica.

Figura 21. Histograma del valor CLINGEN suma.

Figura 22. Curva ROC de CLINGEN respecto a plataformas genómicas.

Figura 23. Relación de CLINGEN 27 y Mammaprint® en la muestra total (n: 449).

Figura 24. Representación de CLINGEN 27 y OncotypeDx® con variables unificadas.

Figura 25. Representación CLINGEN 27 con plataformas genómicas unificadas.

Figura 26. Representación de CLINGEN27y plataforma suma.

Figura 27. Distribución de las progresiones según CLINGEN 27 (n=319).

Figura 28. Distribución de las progresiones según CLINGEN 27 (n= 449).

Figura 29. Curva ROC de Suma CLINGEN con la variable progresión local y a distancia.

Figura 30. Relaciones de riesgo de CLINGEN comparando con factores clínico-patológicos y genético.

Figura 31. Nomograma.

Figura 32. Nomograma.

ANEXO 1

SOLICITUD CEIC

A la atención del CEIC-Comité de ética de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública, les presento para evaluación, el estudio con el título: ***“ Impacto predictivo y pronóstico del análisis de expresión múltiple genética en la recaída precoz loco-regional y la radioterapia adyuvante en carcinoma de mama”.***

Las líneas actuales en carcinoma de mama y sus tratamientos, van dirigidas a personalizar los mismos, intentando **no sobre-tratar sino mejorar la calidad de los tratamientos dirigidos y evitar toxicidades.**

El papel predictivo en la recurrencia local de las plataformas genómicas y su asociación con la radioterapia adyuvante sobre los diferentes grupos de riesgo está por determinar pero **ya existen publicaciones con resultados respecto este tema.**

Hasta ahora, el papel de estas plataformas en la recurrencia a distancia y el beneficio de dar quimioterapias según los grupos de riesgo y con ello ayudar a la decisión clínica, **es ya una evidencia y vamos obteniendo datos sobre su papel predictivo en la recurrencia locorregional.** Está claro que **se necesitan estudios prospectivos de validación antes de aplicar los resultados de estudios** que puedan ayudar a la toma de decisiones respecto al tratamiento local, donde la radioterapia adyuvante tiene un papel relevante.

Dado que **disponemos, hasta la fecha actual, de 560 tests realizados en la Comunidad Valenciana** (pues solamente tiene impacto el control local en la supervivencia con una muestra representativa), este estudio intenta **comenzar a recoger datos para tener un estudio preliminar de influencia de recaída** en las pacientes con cáncer de mama y con la información que nos proporcionan las plataformas genéticas.

Con un **seguimiento mínimo de 36 meses** (3 años) para determinar tasas de recaída precoz y abierto a actualizaciones y otros análisis a 60 meses (5 años) y a 120 meses (10 años). Orientado igualmente a analizar su asociación con el tipo de tratamiento radioterápico adyuvante recibido, **para personalizar las indicaciones del mismo.**

Puesto que la información que se pide implica a otros centros de la Comunidad Valenciana para la correcta recogida, veracidad y difusión de los datos, **se solicitará financiación a convocatorias de la Consellería de Salud Pública y a la Fundación del Hospital Provincial de Castellón para sufragar los gastos del estudio estadístico, traducciones y otras eventualidades que genere el proyecto.**

Asimismo, este proyecto debe ser evaluado por el comité de ética para garantizar la **confidencialidad de la información y valorar la necesidad de un consentimiento informado.**

El procedimiento se basará en recoger datos de relevancia clínica, de tratamientos y seguimiento de pacientes con test genómicos a partir de un CRD (cuaderno de recogida de datos), que viene referido en el protocolo y dicha información se pasará a una base de datos tipo Excel para su análisis estadístico.

Dicho CRD se hará llegar a los diferentes servicios de Oncología Radioterápica de la Comunidad Valenciana para la correcta cumplimentación de los datos y posteriormente se remitirán a la Investigadora principal, que introducirá la información en una base de datos para su análisis y valoración.

Atentamente:

Dra. Inmaculada Beato Tortajada.

Servicio de Oncología Radioterápica.

Hospital Provincial de Castellón

Castellón, 03 de Marzo 2015.

ANEXO 2

APROVACIÓN CEIC



ELIAS RUIZ ROJO, Secretario del Comité Ético de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CEIC DGSP-CSISP)

INFORMA

Que reunido el citado CEIC GGSP-CSISP el día 24 de abril de 2015, y según consta en el Acta de la misma fecha, ha evaluado el siguiente proyecto de investigación:

<i>Título</i>	Impacto predictivo y pronóstico del análisis de expresión múltiple genética en la recaída precoz loco-regional y la radioterapia adyuvante en carcinoma de mama		
<i>Investigador Principal</i>	Dra, Inmaculada Beato Tortajada		
<i>Promotor</i>	Fundación Hospital Provincial de Castellón.		
<i>Código/s</i>	AEMPS:		
<i>Versión Protocolo</i>	1	<i>Fecha</i>	3/3/15
<i>Versión Hoja Información</i>		<i>Fecha</i>	
<i>Paciente</i>			
<i>Versión Consentimiento Informado</i>		<i>Fecha</i>	
<i>Exención Consentimiento Informado</i>	SI, el equipo investigador no dispondrá –ni a partir de estas bases de datos ni de otras fuentes- información identificativa de los pacientes		
<i>Compensaciones económicas</i>	No existen		

Que se han evaluado, en su caso, las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con los postulados éticos.

Que el protocolo evaluado cumple los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009, la vigente Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre investigaciones médicas en seres humanos, la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Por todo ello, este Comité ha acordado **APROBAR** el mencionado proyecto.

En Valencia, a 4 de mayo de 2015.

El Secretario del CEIC de la DGSP y CSISP

Fdo.: Elias Ruiz Rojo

ANEXO 3

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR Y SUS COLABORADORES

Dra. Inmaculada Beato Tortajada

Servicio: Oncología Radioterápica.

Centro: Hospital Provincial de Castellón

Hace constar:

Que ha evaluado el protocolo del ensayo clínico titulado: “ESTUDIO DEL IMPACTO PREDICTIVO Y PRONÓSTICO DEL ANÁLISIS DE EXPRESIÓN MÚLTIPLE GENÉTICA EN LOS PATRONES DE RECAÍDA LOCORREGIONAL Y LA RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN CARCINOMA DE MAMA ”.

Código del promotor: FCVHPC-2015-03

Cuyo promotor es Fundación C.V. Hospital Provincial de Castellón

Que el ensayo clínico respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que acepta participar como investigador principal en este ensayo clínico.

Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el ensayo clínico, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

Que los colaboradores que necesita para realizar el ensayo clínico propuesto son idóneos.

En Castellón a 30 de Abril de 2015

Dra. Inmaculada Beato
Investigador Principal

Dr./a.
Colaborador

