Clasificación Molecular del Cáncer de Mama y su Impacto en el Control Inducido por el Hipofraccionamiento

María Auxiliadora Cabezón Pons

Tesis Doctoral

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
Marzo de 2014

PROGRAMA DE DOCTORADO
Cáncer: Biología y Clínica, Bienio (2006-2008)

Título

Clasificación Molecular del Cáncer de Mama y su Impacto en el Control Inducido por el Hipofraccionamiento

Memoria que para optar al grado de Doctor por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria presenta la Licenciada

María Auxiliadora Cabezón Pons

Directores
Dr. Pedro Carlos Lara Jiménez
Profesor Titular de Oncología Clínica de la ULPGC

Dr. Luis Alberto Henríquez Hernández
Profesor Asociado de Toxicología de la ULPGC

Dra. Marta Lloret Sáez-Bravo
Profesora Asociada de Oncología Clínica de la ULPGC

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA – MARZO DE 2014

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Departamento de Ciencias Clínicas

PEDRO CARLOS LARA JIMÉNEZ, PROFESOR TITULAR DE ONCOLOGIA CLINICA DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS, FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **"CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA Y SU IMPACTO EN EL CONTROL INDUCIDO POR EL HIPOFRACCIONAMIENTO",** ha sido realizado por **Dña. MARÍA AUXILIADORA CABEZÓN PONS,** en el Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas, bajo su dirección y asesoramiento técnico y científico, y que una vez revisada la presente Memoria, la encuentra apta para su defensa ante tribunal.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a siete de marzo de dos mil catorce.

Fdo: **Pedro Carlos Lara Jiménez**

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Departamento de Ciencias Clínicas

LUIS ALBERTO HENRÍQUEZ HERNÁNDEZ, PROFESOR ASOCIADO DE TOXICOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS, FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **"CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA Y SU IMPACTO EN EL CONTROL INDUCIDO POR EL HIPOFRACCIONAMIENTO",** ha sido realizado por **Dña. MARÍA AUXILIADORA CABEZÓN PONS,** en el Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas, bajo su dirección y asesoramiento técnico y científico, y que una vez revisada la presente Memoria, la encuentra apta para su defensa ante tribunal.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a siete de marzo de dos mil catorce.

Fdo: **Luis Alberto Henríquez Hernández**

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Departamento de Ciencias Clínicas

MARTA LLORET SÁEZ-BRAVO, PROFESORA ASOCIADA DE ONCOLOGIA CLINICA DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS, FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **"CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA Y SU IMPACTO EN EL CONTROL INDUCIDO POR EL HIPOFRACCIONAMIENTO",** ha sido realizado por **Dña. MARÍA AUXILIADORA CABEZÓN PONS,** en el Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas, bajo su dirección y asesoramiento técnico y científico, y que una vez revisada la presente Memoria, la encuentra apta para su defensa ante tribunal.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a siete de marzo de dos mil catorce.

Fdo: **Marta Lloret Sáez-Bravo**

A mis padres

A Victor

Agradecimientos

Agradecimientos

Al Profesor D. Pedro C. Lara Jiménez, por su empeño y confianza en mí, por su estimulante capacidad de trabajo y sus valiosos consejos a la hora del desarrollo y orientación de este trabajo. Sin él, la lectura de esta tesis habría sido "casi" imposible.

A la Dra. Marta Lloret Sáez-Bravo por su paciencia e inestimable ayuda a la hora de enfocar este trabajo y mejorar su presentación.

Al Profesor D. Luis Alberto Henríquez Hernández, por su inestimable ayuda en la realización del análisis estadístico asi como su dirección cuidadosa y constante en la ejecución de este trabajo.

A Vanesa y a Gloria, por su colaboración en la recogida de datos y en la formalización del trabajo.

A la Dra. Nieves Ibarria. Junto con ella, hemos definido y establecido las principales líneas para la recogida de datos y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama en nuestro Servicio.

Al resto de mis compañeros médicos, en especial al Dr. Bernardino Clavo, por estar siempre ahí, y al Dr. Ignacio Rodríguez, por haberme ayudado con su humor en los momentos difíciles de esta tesis.

A mis compañeras, la Dra Mª Antonia Hernández y la Dra Ana Ruiz. Esta última, junto con la Dra Marta Lloret, fue precursora en la utilización de los esquemas de hipofraccionamiento en cáncer de mama en nuestro Servicio.

Al servicio de Física Médica, en especial a Celia y Artemi, por su implicación en la puesta en marcha y desarrollo de los esquemas de hipofraccionamiento.

A todo el Servicio de Oncología Radioterápica (enfermería, técnicos, auxiliares de enfermería, auxiliares administrativos, celadores) por sus continuas muestras de apoyo.

A todas las pacientes incluidas en este estudio por su abnegada colaboración y su apoyo a la investigación.

A mi familia por su constante apoyo y cariño.

A Victor por impulsarme a seguir adelante y por hacer que todas las cosas resulten más fáciles.

Índice

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN 3
1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD 3
2. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES 5
2.1. ¿Está justificada la administración de radioterapia adyuvante tras cirugía conservadora en el cáncer de mama? 7
2.2. ¿Existe algún grupo de pacientes donde el riesgo de recaída sea tan bajo que podamos omitir la RT? 12
2.3. Estudios randomizados de omisión de radioterapia tras cirugía conservadora 14
3. ESQUEMAS HIPOFRACCIONADOS DE RADIOTERAPIA 20
3.1. Justificación radiobiológica del uso de esquemas de tratamiento hipofraccionados21
3.2. Comparaciones entre los 5 estudios randomizados 35
3.3. Consideraciones de los esquemas hipofraccionados en cuanto a las características de las pacientes incluidas 42
3.4. Irradiación parcial de la mama 45
3.5. Riesgos de complicaciones cardiovasculares derivadas del uso de esquema hipofraccionados de radioterapia 46
4. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA Y LA CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO 50
5. SUBTIPOS MOLECULARES EN EL CÁNCER DE MAMA 54
5.1. Fenotipos moleculares 55
5.2. Descripcion de los distintos subtipos moleculares 56
5.3. Nuevos subtipos moleculares 60
5.4. Otras clasificaciones (con carácter supervisado) 61
5.5. Fenotipo molecular y recurrencia local 65
5.6. Papel de la RT sobre los distintos fenotipos moleculares 69

CAPÍTULO II: OBJETIVOS 77

CAPÍTULO III: RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA ACELERADA EN EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES 81
1. INTRODUCCIÓN 81
2. MATERIAL Y MÉTODOS 83
2.1. Pacientes 83
2.2. Tratamiento 86
2.3. Descripción anatomopatológica de los tumores y subtipo molecular 91
3. RESULTADOS 95
3.1. Análisis de Supervivencia 95
3.2. Toxicidad 97
4. DISCUSIÓN 98

CAPÍTULO IV: RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA ACELERADA EN EL CÁNCER DE MAMA LOCO-REGIONALMENTE AVANZADO 111
1. INTRODUCCIÓN 111
2. MATERIAL Y MÉTODOS 113
2.1. Pacientes 113
2.2. Tratamiento 115
2.3. Descripción anatomopatológica de los tumores y subtipo molecular 119
3. RESULTADOS 122
3.1. Análisis de Supervivencia 122
3.1.1. Supervivencia libre de recaída local (SLRL) 124
3.1.2. Supervivencia libre de recaída ganglionar (SLRG) 125
3.1.3. Supervivencia libre de recaída loco-ganglionar (SLRLG) 126
3.1.4. Supervivencia libre de metástasis (SLM) 129
3.1.5. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) 131
3.1.6. Supervivencia causa-específica (SCE) 133
3.1.7. Supervivencia absoluta (SA) 135
3.2. Toxicidad 136
4. DISCUSIÓN 138

CAPÍTULO V: PAPEL DE LOS FACTORES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA 149
1. INTRODUCCIÓN 149
2. MATERIAL Y MÉTODOS 151
2.1. Pacientes 151
2.2. Determinación de la expresión de p53 mutado y Ki67 152
3. RESULTADOS 153
3.1. Relación de p53 mutado y Ki67 con variables clásicas del tumor 153
3.2. Relación de p53 mutado y Ki67 con otras variables moleculares 156
3.3. Relación de p53 mutado y Ki67 con la respuesta al tratamiento 157
4. DISCUSIÓN 158

CAPITULO VI: RESUMEN Y CONCLUSIONES 165

REFERENCIAS 171

CAPÍTULO I

Introducción

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer, representando el 23% de todos los cánceres (1.38 millones) con una mortalidad del 14% (año 2008) (Jemal et al. 2011). Si consideramos ambos sexos, es el segundo cáncer más frecuente después del cáncer de pulmón. Su incidencia aumenta considerablemente a partir de los 50 años, siendo máxima en la década de los 60.

Dado que la esperanza de vida está en constante aumento (de forma más marcada en el sexo femenino), la Organización Mundial de la Salud (OMS) prevee que el número de nuevos casos de cáncer de mama se duplique y alcance los 20 millones en el año 2020, debido fundamentalmente al envejecimiento de la población (Eaton 2003).

Aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de mama y el 60% de las muertes debido a éste, ocurren en países económicamente desarrollados. En general, las tasas de incidencia son más altas en el norte y occidente de Europa, Australia, Nueva Zelanda y Norteamérica, intermedia en Sudamérica, Caribe y Norte de África, siendo bajas en África Subsahariana y Asia.

Pese al aumento de incidencia, propiciado por el mayor uso de los programas de cribado con mamografía, cambios en los patrones reproductivos, envejecimiento de la población, inactividad física y obesidad, entre otros, la tasa de mortalidad ha disminuido, sobre todo en países desarrollados como Estados Unidos y Europa. Este descenso se debería a un mejor uso de los programas de screening que permiten el diagnóstico de lesiones en estadios iniciales, al menor uso de estrógenos exógenos y, por supuesto, a los avances en los tratamientos loco-regionales y sistémicos (Benson et al. 2009). En general, el rango de las tasas de mortalidad en los países desarrollados es mucho menor (aproximadamente de 6-19 casos por cada 100.000 habitantes) que en los países en vías de desarrollo.

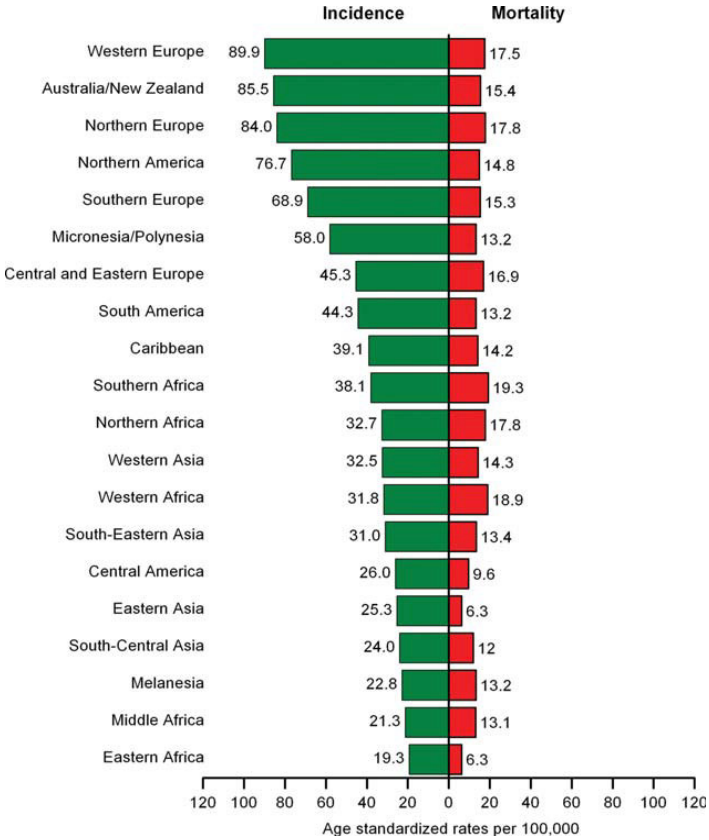

Figura 1. Incidencia del cáncer de mama ajustada por edad y ratios de mortalidad en diferentes áreas del mundo (Jemal et al. 2011).

En España, se estima que en el año 2008 se diagnosticaron 22.027 nuevos casos de cáncer de mama, con 6.008 defunciones debidas a esta neoplasia. La tasa de incidencia en España ajustadas por población mundial es de 61.0 por 100.000 mujeres, lo que nos sitúa entre las mas bajas de Europa (77.1 por 100.000 mujeres), por detrás de países como Dinamarca, Irlanda, Países Bajos, Reino Unido o Alemania (Jemal et al. 2011) (Disponible en http://globocan.iarc.fr/).

Respecto a la Comunidad Autónoma de Canarias, los últimos datos aportados por el Registro de Tumores pertenecen al periodo comprendido entre los años 2003 y 2006. En cuanto a la incidencia, el número de casos en las dos provincias fue de 2.799, con un número de casos/año de 700, una tasa bruta de 85.3/100.000 habitantes, y una tasa ajustada a la población de 59/100.000 habitantes. En cuanto a la mortalidad, el último registro para la provincia de Las Palmas data del año 2006, y es de 19.15/100.000

habitantes (tasa ajustada a la población Europea). Con estos datos, la provincia de Las Palmas se sitúa en la media nacional, quedando el límite inferior en 10.44/1000.000 para la provincia de Cuenca y el límite superior en 27/1000.000 habitantes para la provincia de Valladolid (tasas ajustadas a la población Europea en todos los casos).

2. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES

Durante las tres últimas décadas, se ha producido un cambio significativo en el cáncer de mama (ca mama), especialmente en lo referido a prevalencia y tratamiento de los estadios iniciales de la enfermedad ($T_{1-2,}$ $N_{0-1,}$ M_0).

La mastectomía radical introducida por Halsted, y posteriormente la mastectomía radical modificada por Patey, fue durante largo tiempo el tratamiento de elección pese a las secuelas funcionales secundarias al mismo. Fue a comienzo de los años 80 cuando se empezaron a realizar los primeros tratamientos conservadores. Numerosos estudios randomizados y sus meta-análisis confirmaron tasas de supervivencia perfectamente equiparables a las obtenidas con mastectomía, por lo que pasaron a constituir el tratamiento estándar a partir del Consenso de 1990 (1991, NIH). Si bien cuando se realizó dicho consenso la mayoría de los estudios incluidos tenían un corto seguimiento, en la actualidad alguno de ellos cuenta ya con más de 20 años, manteniéndose la igualdad en la supervivencia entre ambas opciones terapéuticas (Tabla 1).

Los datos de estos estudios randomizados fueron analizados en revisiones sistemáticas o meta-análisis por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) en 1995 (EBCTCG 1995) y 1997 (Morris et al. 1997), no encontrando diferencia en la supervivencia global a 10 años. Más aún, en el meta-análisis de Morris se observó que en los casos con ganglios positivos, la cirugía conservadora seguida de radioterapia podía conseguir una relativa ventaja en la supervivencia si se comparaba con la mastectomía como tratamiento exclusivo.

Tabla 1. Estudios más relevantes que comparan la mastectomía radical frente a la cirugía conservadora con radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama

Autor	Seguimiento (años)	Estadío clínico	Nº pacientes	SG %
NSABP B-06 (Fisher et al. 1989; Fisher et al. 1995; Fisher et al. 2002a)	8	ST I-II, T< 4 cm., N_{0-1}		
Mastectomía			590	71
Cirugía conservadora + RT (50 Gy/25 ff)			629	71
Gustave – Roussy (Sarrazin et al. 1989; Arriagada et al. 2003)	10	ST I, T< 2 cm.; N_{0-1}		
Mastectomía			91	80
Cirugía conservadora + RT (45 Gy/18 ff+boost)			88	79
Milan (Veronesi et al. 1990; Veronesi et al. 2002)	13	ST I, T< 2 cm.; N_{0-1}		
Mastectomía			349	69
Cirugía conservadora + RT (50 Gy/25 ff+boost)			352	71
EORTC (van Dongen et al. 1992; van Dongen et al. 2000)	8	ST I-II		
Mastectomía			426	63
Cirugía conservadora + RT (50 Gy/25 ff+boost)			456	58
DANISH Breast Cáncer groupe (Blichert-Toft et al. 1992; Blichert-Toft et al. 2008)	6	ST I-II		
Mastectomía			429	82
Cirugía conservadora + RT (50 Gy/25 ff+boost)			430	79
(Jacobson et al. 1995)	10	ST I-II		
Mastectomía			116	75
Cirugía conservadora + RT (45 Gy/25 ff a 2.8 Gy ± boost)			121	77

Abreviaturas: RT, radioterapia; ST, estadio tumoral, SG, supervivencia global; T, tamaño tumoral; N, afectación nodular; ff, fracción.

En el estudio del NSABP B-06 (Fisher et al. 1989), se comparó de forma aleatorizada a 2.105 mujeres con cáncer de mama en estadios I-II, a las que se realizaó mastectomía más linfadenectomía axilar o tumorectomía más vaciamiento axilar con o sin radioterapia adyuvante. Tras un seguimiento medio de 12 años, no se observaron diferencias en la supervivencia en los tres brazos del estudio (Fisher et al. 1995). Sin embargo, la tasa de recaída local fue significativamente menor en las pacientes tratadas con cirugía conservadora más radioterapia frente a cirugía conservadora (10% vs. 35%, $p< 0.001$), independientemente de cualquier otro factor. Tras 20 años de seguimiento, la tasa de recaída local fue del 14.3% en las mujeres tratadas con cirugía conservadora más

radioterapia frente al 39.2% en las tratadas con cirugía conservadora exclusiva ($p< 0.001$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en los tres grupos en relación a la supervivencia libre de enfermedad (SLE), enfermedad a distancia o supervivencia global (SG) (Fisher et al. 2002a).

En el estudio de Milán, 701 mujeres con cáncer de mama estadio St I fueron randomizadas a recibir mastectomía radical vs. cirugía conservadora más radioterapia (Veronesi et al. 1990). Las pacientes con ganglios positivos también recibieron quimioterapia adyuvante. Tras un seguimiento de 13 años, no se encontraron diferencias en la supervivencia, manteniéndose dichos resultados después de 20 años de seguimiento (Veronesi et al. 2002).

En el estudio del Instituto Gustave Roussy, un total de 179 mujeres con ca mama St I fueron randomizadas a mastectomía frente a cirugía conservadora más RT. Con una mediana de seguimiento de 10 años, no se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia global (Sarrazin et al. 1989). Sin embargo, con una mediana de seguimiento de 22 años, aunque la supervivencia global y la supervivencia libre de metástasis no variaron con el tiempo, si lo hicieron las recaídas locales, siendo más frecuentes en el subgrupo de mujeres jóvenes tratadas con cirugía conservadora más RT frente a las tratadas con mastectomía. Los autores concluyen que dichos resultados requieren confirmación en otros estudios randomizados (Arriagada et al. 2003).

En el estudio del grupo danés (DBCG), tras 6 años de seguimiento, la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global fueron equiparable en ambos grupos (Blichert-Toft et al. 1992). Con un seguimiento de 20 años estos resultados se siguen manteniendo (Blichert-Toft et al. 2008).

2.1. ¿Está justificada la administración de radioterapia adyuvante tras cirugía conservadora en el cáncer de mama?

Para contestar a esta pregunta disponemos de múltiples estudios randomizados así como de varios meta-análisis, que confirman que la omisión de RT adyuvante tras cirugía conservadora incrementa el riesgo de recaída local de un 10% (si se administra RT) a un 30% (en ausencia de la misma).

Entre estos estudios cabe destacar (Tabla 2):

NASBP B06 (Fisher et al. 1995), en donde tras comparar mastectomía frente a cirugía conservadora con o sin RT en 2.105 mujeres con estadíos iniciales de ca de mama (tumores de hasta 4 cm., con ganglios negativos) y con un seguimiento de 12 años, se observó que si bien no había diferencia en cuanto a la supervivencia global, la incidencia de recurrencia local fue significativamente menor en el subgrupo de pacientes tratadas con cirugía conservadora más RT frente a cirugía conservadora sola (10% vs. 35%, $p< 0.001$). Estos resultados eran independientes del status ganglionar, aunque dicha disminución fue aún más importante en el caso de pacientes con ganglios positivos. Recurrencias locales en ganglios negativos: 36% (cirugía conservadora sin RT) frente a 17% (cirugía conservadora mas RT). Recurrencias locales en ganglios positivos: 44.2% (cirugía conservadora sin RT) frente a un 8.8% (cirugía conservadora mas RT).
Tras 20 años de seguimiento, la incidencia acumulada de recaída local ipsilateral fue del 14.3% (cirugía más RT) frente a 39.2% (Cirugía sin RT), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p< 0.001$). La RT se asoció con una disminución marginal significativa de muerte cáncer específica contrarrestada por el incremento de muertes producidos por otras causas (Fisher et al. 2002a).

Veronesi (2001), donde se analizó el control local con o sin RT adyuvante tras cirugía conservadora en estadios I-II (tumores menores de 2.5 cm.) en 567 pacientes, mostrando un beneficio del control local a favor de la RT (23.5% vs. 5.8%) (Veronesi et al. 2001).

OCOG (Ontario Clinical Oncology Group): demostró una menor incidencia de recurrencias locales en 837 mujeres con ca mama estadios I-II tratadas con cirugía

conservadora con o sin RT adyuvante (11% vs. 35%, p<0.001) (Clark et al. 1992; Clark et al. 1996).

Tabla 2. Estudios aleatorizados que comparan el tratamiento de cirugía conservadora con o sin radioterapia

Autor	Cirugía	Seguimiento (años)	Dosis RT (d/f)	n	RL %	SG %
NASBA B06 (Fisher et al. 1995)	Tumorectomía	12	50 Gy (2 Gy)	567	10	64
			No RT	570	35	61
OCOG (Clark et al. 1992; Clark et al. 1996)	Tumorectomía	7.6	40 Gy (2.5 Gy)+Boost 12.5 Gy	416	11	79
			No RT	421	35	76
SCTBG (Forrest et al. 1996)	Tumorectomía	5.7	50 Gy (2-2.5 Gy)	291	5.8	83
			No RT	294	24.5	83
Uppsala (Liljegren et al. 1994)	Tumorectomía	9	54 Gy (2 Gy)	134	8.5	77.5
			No RT	197	24	78
Veronesi 2001 (Veronesi et al. 2001)	Tumorectomía	9	50 Gy (2 Gy)+boost 10 Gy	294	5.8	82.4
			No RT	273	23.5	76.9
Holli 2001 (Holli et al. 2001)	Tumorectomía	6.7	50 Gy (2 Gy)	80	7.5	97.1
			No RT	72	18.1	98.6

Abreviaturas. d/f: dosis por fracción; RL: recaída local; SG: supervivencia global.

El Scottish Cancer Trials Breast Group (SCTBG) confirma en 585 pacientes con ca mama de estadios I-II, con una mediana de seguimiento de 6 años, una incidencia de recurrencias locales del 5.8% (CC más RT) vs. 24.5% (CC sin RT) (Forrest et al. 1996).

El grupo sueco de Uppsala Orebro analiza 381 mujeres con ca mama T_1 N_0 tratadas con cirugía (CC) con o sin RT y, tras un seguimiento medio de 10 años, observaron que las recurrencias locales eran 24% vs. 8.5% a favor de la RT adyuvante (p=0.0001) (Liljegren et al. 1994).

El Estudio Finlandés randomizó a 152 mujeres con ca mama T_1N_0 a realizar tumorectomía con o sin RT, confirmándose los resultados de estudios previos y constatándose una tasa

de recaídas locales del 7.5% en el brazo de RT adyuvante frente al 18.1% en el brazo sin RT (p=0.03) (Holli et al. 2001).

En cuanto a los meta-análisis disponibles, el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ha publicado tres meta-análisis examinando el riesgo de recidiva en las pacientes que reciben RT adyuvante, así como las características que confieren un menor riesgo de recidiva local (EBCTCG 2000; Clarke et al. 2005; Darby et al. 2011). El más reciente se ha publicado en 2011 y examinó 17 estudios controlados randomizados que comparan RT vs. no RT tras cirugía conservadora en 10.801 pacientes (Darby et al. 2011). En general, la RT redujo el riesgo de cualquier recurrencia locorregional o a distancia del 35% al 19,3% (2p <0.00001) después de 10 años de seguimiento, asi como el riesgo de muerte cáncer específica del 25.2% al 21.4% (p=0.00005). Cuando se analiza el subgrupo de tumores con ganglios negativos (n=7.287), la RT disminuyó este riesgo del 31% al 15% en relación con la recidiva local, y del 20.5% al 17.2% en cuanto a la supervivencia. En estas pacientes (N_0), la reducción absoluta de la recurrencia tras RT varió de acuerdo con la edad, grado de diferenciación tumoral, receptores hormonales, uso de tamoxifeno y extensión de la cirugía. Por ello, estas características se usan para predecir un alto (≥ 20%), intermedio (10%-19%) o bajo (≤ 10%) riesgo de recurrencia a 10 años. De igual manera, la reducción absoluta de riesgo de muerte por cáncer de mama a 15 años usando estas tres categorías predictivas fue del 7.8%, 1.1% y 0.1%, respectivamente. Cuando se analiza el subgrupo de pacientes con ganglios positivos (n=1050), la RT redujo el riesgo de recurrencia locorregional a 10 años del 63.7% a 42.5% (p <0.00001) y el riesgo de muerte causa-específica a 15 años del 51.3% al 42.8% (p=0.01). En general, aproximadamente se evitó un fallecimiento por cáncer de mama a los 15 años por cada 4 recidivas evitadas a los 10 años. La disminución de la mortalidad no difirió significativamente en ninguna de las 3 categorías de predicción para pN_0 o pN_+.

La RT parece reducir a la mitad el riesgo de recurrencia, y en un sexto el riesgo de muerte cáncer específica. Si bien estos beneficios proporcionales varían muy poco entre los diferentes subgrupos de mujeres, los beneficios absolutos si que varían sustancialmente de acuerdo con las características de la paciente y del tumor.

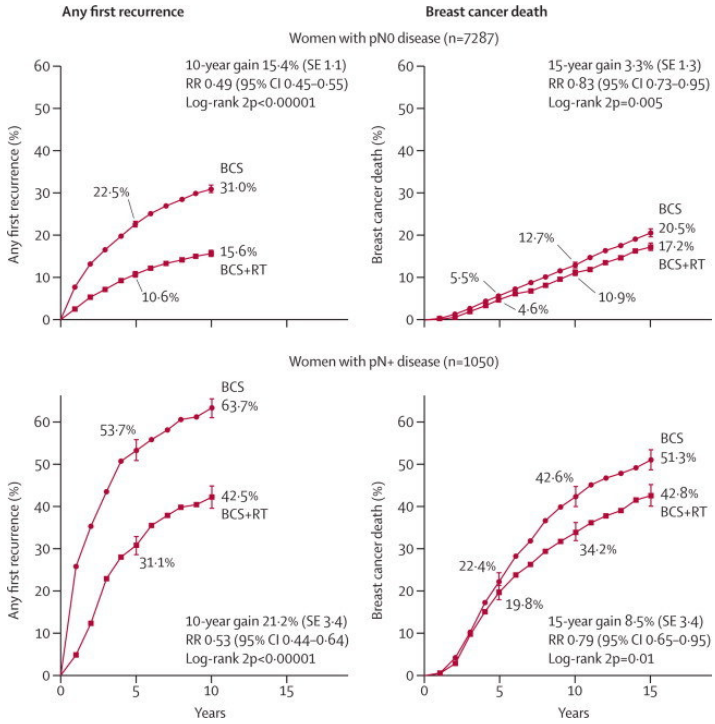

Figura 2. Efecto de la radioterapia adyuvante tras 10 años de seguimiento sobre el riesgo de primera recaída locorregional o a distancia, y supervivencia cáncer-específica tras 15 años de seguimiento, en mujeres con sin y con afectación ganglionar (Darby et al. 2011).

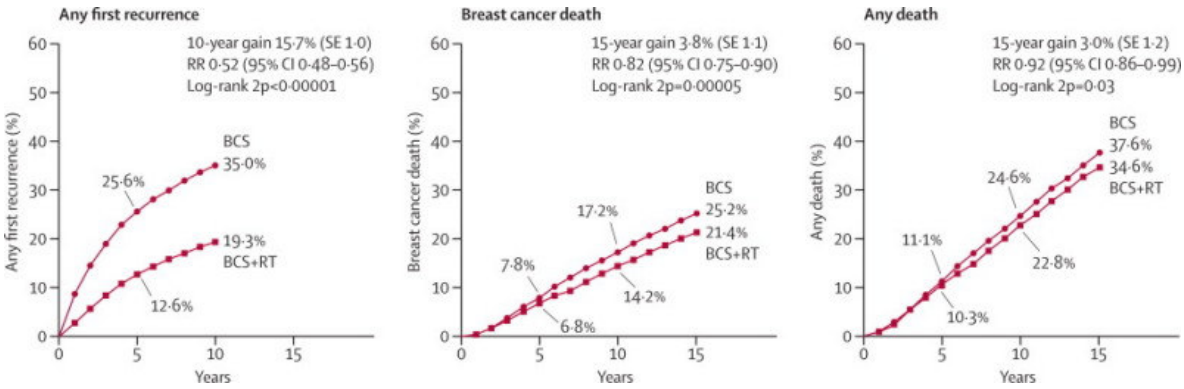

Figura 3. Efectos de la radioterapia adyuvante tras 10 años de seguimiento sobre el riesgo de primera recaída locorregional o a distancia, riesgo de muerte cáncer-específica y por cualquier causa tras un seguimiento de 15 años, en un total de 10.081 mujeres (67% de ellas sin afectación ganglionar) incluidas en 17 ensayos aleatorizados (Darby et al. 2011).

Los autores de las distintas revisiones han admitido potenciales factores de confusión, como, por ejemplo, el hecho de que la terapia sistémica se administrara en menor porcentaje que en lo realizado en la práctica clínica actual.

Además, en los tres meta-análisis queda totalmente demostrado el efecto de la RT en la disminución de las recaídas locales, independientemente de la edad de la paciente. Aunque dicho efecto sea menor en mujeres mayores de 70 años que en aquellas menores de 50 años (11% vs. 22%), esta reducción no deja de ser significativa. Lo que no está tan claro es la influencia sobre la mortalidad, porque si bien la RT disminuye la mortalidad cáncer específica, se ha observado un pequeño incremento de mortalidad absoluta atribuida a enfermedad cardiaca y a cáncer de pulmón (EBCTCG 2000; Clarke et al. 2005). Los autores concluyen que cualquier beneficio en las recaídas locales y mortalidad cáncer específica deberían ser sopesados contra los posibles riesgos de la RT, especialmente para aquellos casos de bajo riesgo de recurrencia.

2.2. ¿Existe algún grupo de pacientes donde el riesgo de recaída sea tan bajo que podamos omitir la RT?

En vista de lo anteriormente expuesto, podría existir un grupo de pacientes en donde el riesgo de recurrencia local y la expectativa de vida sean tan bajos, que haga cuestionarnos la necesidad de RT adyuvante tras cirugía conservadora. Si bien la prevención de la recurrencia local puede reducir el riesgo de diseminación y muerte cáncer específica, habrá mujeres en edades más avanzadas y con estadios iniciales de cáncer de mama con expectativa de vida menor de 5 años, en las que es probable que la RT no se traduzca en un beneficio de la supervivencia. Esta es una cuestión aún no resuelta. Serían necesarios estudios con nivel de evidencia I, los cuales son difíciles de realizar por ser precisamente este grupo de mujeres mayores el que se excluye históricamente de los estudios randomizados. Existen algunos estudios que pueden ayudarnos a un mejor conocimiento sobre las características en este grupo de pacientes y que se comentan a continuación.

Kunkler y col. revisaron la base de datos de Medline y analizaron el número de pacientes con cáncer de mama mayores de 60 años tratadas con RT, desde 1990 hasta mayo del 2008 (Kunkler et al. 2009). La incidencia de patologías asociadas al cáncer de mama en el momento del diagnóstico, oscilaba entre el 9% en mujeres menores de 50 años y el 55% en mayores de 80 años. La supervivencia global a 5 años era menor en mujeres mayores de 70 años con dos o más comorbilidades que en las que no presentaban ninguna (35% vs. 68%). Observaron además que la administración de RT disminuía significativamente al aumentar la edad de las pacientes, independientemente de la patología asociada y del estadío de la enfermedad. El estudio indicaba que las características del cirujano y de la paciente y su lugar de residencia influían en la administración o no de RT. Así, las pacientes que recibían RT eran mayoritariamente de áreas urbanas, de raza blanca, casadas y con pocas enfermedades asociadas y, que además, habían sido tratadas por mujeres. No se observaron diferencias significativas en la toxicidad inducida por RT en relación con la edad de las pacientes. Los autores concluyen que, aunque la reducción absoluta de recaída local tras RT adyuvante a cirugía conservadora y tratamiento sistémico es modesta en pacientes mayores, hoy por hoy no se ha encontrado aun ningún subgrupo en el cual la RT pueda ser razonablemente omitida.

Aapro y colaboradores, realizaron en 2008 una revisión sobre el cuidado de pacientes mayores con cáncer de mama precoz o avanzado (Aapro et al. 2009). Estas pacientes se excluían de los ensayos clínicos, salvo que tuvieran un excelente estado general, por lo que las conclusiones extraídas no podrían ser extrapolables a este grupo de población. El objetivo terapéutico en las pacientes mayores debe ser el mismo que para las pacientes jóvenes, es decir, prolongar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Un problema añadido es que suelen presentar comorbilidades que conlleva un estado general de salud más deteriorado, dificultando la toma de decisiones terapéuticas. Los autores encontraron que había una gran diversidad de definiciones de “persona mayor”, máxime si se tiene en cuenta que desde el punto de vista clínico la edad es un proceso individual. Para evaluar objetivamente el impacto de la comorbilidades en la esperanza de vida de estas pacientes, la sociedad internacional de geriatría ha elaborado una guía

multidisciplinar para valorar el estado de salud individual (Extermann and Hurria 2007). El estudio de Aapro y col. concluyó que, si bien el beneficio de la RT adyuvante en pacientes mayores con cáncer de mama no está muy claro con respecto a la supervivencia global, si queda claro su papel en cuanto a la disminución de la recaída local, por lo que no se le debe negar un tratamiento eficaz a las persona mayores basándonos únicamente en su edad cronológica (Aapro et al. 2009). Las guías de valoración geriátrica deberían usarse de forma rutinaria de cara a considerar la edad funcional de las enfermas, a parte de los factores pronósticos y predictivos relacionadas con la enferma y el tumor.

2.3. Estudios randomizados de omisión de radioterapia tras cirugía conservadora

En el estudio de Veronesi, ya comentado con anterioridad (Veronesi et al. 2001), se estudió el papel de la radioterapia en 567 pacientes con tumores menores de 2.5 cm. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir tratamiento quirúrgico (cuadrantectomía) ± RT y vaciamiento axilar. Se analizó el papel según grupos de edad, tamaño tumoral (≤2cm vs >2cm), la afectación ganglionar y el tipo histológico (carcinoma ductal y lobulillar infiltrante y componente extenso intraductal). En el grupo de mujeres mayores de 65 años la tasa de recaída fue muy baja con cirugía exclusiva, solo del 4.4%, mientras que en el grupo entre 55 y 65 años fue del 12.1%. Un 40% de las pacientes con carcinoma intraductal extenso recidivaban tras cirugía sola.

Aunque no existían diferencias significativas en la supervivencia en los dos grupos analizados (p=0.326), en el subgrupo de pacientes con ganglios positivos tratados con RT se observó un aumento significativo de la misma (p=0.038). Los autores concluían que la RT era necesaria en pacientes menores de 55 años y/o con presencia de carcinoma intraductal extenso y/o ganglios positivos, mientras que podría evitarse en mayores de 65 años y ser opcional entre 55 y 65 años (Veronesi et al. 2001).

Por su parte, Hughes y colaboradores, en 2004, publicaron un estudio que tenía como objetivo determinar si las mujeres mayores de 70 años con tumores de mama $T_1N_0M_0$, receptores positivos o desconocidos, bordes quirúrgicos libres y ganglios negativos, podían ser tratadas solo con tamoxifeno obviando la RT (Hughes et al. 2004). Las pacientes fueron randomizadas 1:1 a tamoxifeno solo frente a RT + tamoxifeno. La tasa de recaída local fue del 4% en el grupo de tamoxifeno solo frente a 1% en el grupo de tamoxifeno + RT, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p< 0.001$). La supervivencia libre de enfermedad locorregional fue del 96% y el 99%, respectivamente ($p<0.001$) (Hughes et al. 2004). Sin embargo, los autores concluían que la RT no aumentaba la supervivencia global (86% vs. 87%) ni la supervivencia libre de enfermedad (98% vs. 99%), por lo que ambas opciones de tratamiento (tamoxifeno solo frente a tamoxifeno + RT) podrían ser apropiadas, siempre que se valorara con la paciente el pequeño riesgo de recaída local si no se administra RT (Hughes et al. 2004). En una actualización posterior con un mayor seguimiento (7.9 años), se observó un claro beneficio en la disminución de la recurrencia local (6.3% vs. 1% con RT) con idéntica muerte cáncer-específica (2%) y mortalidad global (26%). La mayor limitación de esta serie fue la falta de confirmación ganglionar axilar (64% de las pacientes no tenían vaciamiento axilar). La inclusión de pacientes pN_+ podría haber incrementado la tasa de recurrencia locorregional (Dirbas 2006).

En 2004, Fyles y colaboradores randomizaron a un total de 769 pacientes mayores de 50 años con cáncer de mama T_{1-2} N_0 y bordes quirúrgicos negativos, a recibir tamoxifeno + RT frente a tamoxifeno solo (Fyles et al. 2004). La recaída local (RL) fue del 0.6% en el grupo tamoxifeno + RT frente al 7.7% en el grupo de tamoxifeno solo ($p<0.001$). Aunque la supervivencia libre de metástasis fue del 91% vs. 84%, respectivamente ($p=0.004$), no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global (92.8% vs. 93.2%) (Fyles et al. 2004). El análisis univariante para la RL y para la supervivencia libre de enfermedad (SLE), con una mediana de seguimiento de 5,6 años, mostró como factores pronósticos adversos tener un tumor mayor de 2 cm., un grado de diferenciación GIII, receptores negativos y tratamiento con tamoxifeno exclusivo. La RL en mujeres entre 50-59 años fue del 6%, y del 3.5% para las mayores de 60 años (con una diferencia no

significativa). Los autores concluyeron que en las mujeres de mayor edad con tumores de pequeño tamaño, el tratamiento de elección tras cirugía conservadora debía ser la RT + tamoxifeno. En mujeres mayores de 60 años con T ≤ 1 cm. y receptores positivos o desconocidos, podrían ser subsidiarias de no recibir RT, aunque recomiendan más seguimiento antes de adoptar esta decisión (Fyles et al. 2004).

Hay que destacar el ensayo clínico NSABP B 21, por el elevado número de pacientes y las características de los tumores incluídos. Se analizaron 1009 mujeres con tumores menores de 1 cm. y ganglios linfáticos negativos randomizadas en 3 brazos: tamoxifeno solo, RT sola o RT + tamoxifeno (Fisher et al. 2002b). Todas las pacientes que se trataron con tamoxifeno + RT tuvieron un 11% de disminución de las RL, manteniéndose esta diferencia independientemente de la edad. Ante estos resultados se podría concluir que la RT debería ser usada de forma rutinaria, incluso en pacientes de bajo riesgo. Además, observaron que el 38% de RL ocurrieron después de los 5 años, por lo que sugieren que el seguimiento de otros estudios podría haber sido demasiado corto como para concluir la omisión de la RT.

Por su parte, Holli y colaboradores randomizaron a 264 pacientes afectas de cáncer de mama invasivo, T ≤ 20 mm y biológicamente poco agresivos (G I-II, tasa de proliferación celular baja y receptores hormonales positivos), con márgenes quirúrgicos ampliamente libres, a recibir cirugía conservadora con o sin RT adyuvante (Holli et al. 2009). No se administró hormonoterapia ni quimioterapia. Con un seguimiento medio de 12.1 años, la tasa global de recaída loco-regional (RLR) fue del 19%, con una diferencia significativa entre ambos brazos de tratamiento (11.6% en grupo de RT y 27.2% en grupo de cirugía exclusiva, p=0.0013). Además, el tiempo hasta la RL fue significativamente mayor en el grupo de RT (p=0.00071). La supervivencia libre de RLR fue del 88% con RT frente al 71% con cirugía exclusiva. No hubo diferencia significativa en la supervivencia global (SG), SL de metástasis (SLM) o supervivencia causa- específica (SCE). La RT se asoció con mayor supervivencia libre de RLR tanto en pacientes pre como post menopáusicas (p=0.009 y p=0.012) (Holli et al. 2009). Así, recomendaban la RT adyuvante en todos los grupos analizados.

Todos estos trabajos coinciden en que existe un riesgo elevado de recaídas locales, especialmente en las mujeres más jóvenes, por lo que la RT no puede omitirse en este subgrupo. Es un hecho que el riesgo de RL disminuye con la edad, planteándose la duda de dónde establecer el punto de corte a partir del cual la omisión de RT no afecte a los resultados finales. Los estudios previos han intentado definir grupos de bajo riesgo (Tabla 3). definiendo un grupo de pacientes mayores de 60 años, T_1N_0, receptores hormonales positivos y con bordes quirúrgicos libres tras cirugía local, donde la resección local seguida de tamoxifeno consigue tasas de recaídas <5% y en el que, por tanto, podría omitirse la RT (Veronesi et al. 2001; Fyles et al. 2004; Hughes et al. 2004). Sin embargo, el seguimiento limitado de estos estudios nos obliga a ser prudentes antes de poder extraer conclusiones.

Tabla 3. Estudios que proponen la omisión de la RT adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales

Autores	Grupos Bajo Riesgo	Significación
Veronesi (Veronesi et al. 2001)	Edad >65 a.	4% RL sin RT
	T< 20 mm	10 años
Hughes (Hughes et al. 2004)	>70 a., T_1N_0, R0, RE+	4% RL sin RT a 5.6 años
		1% RL con RT a 5.6 años
Fyles (Fyles et al. 2004)	>50 a. T_1- T_2, R0	7.7% RL a 5 años sin RT
	>50 a. T_1 R0	5.9% RL a 5 años sin RT
	>50 a. T_1 <1 cm., R0	2.6% RL a 5 años sin RT
	>60 a. T_1 <1 cm., R0	1.2% RL a 5 años sin RT

Por tanto, hoy por hoy y en base a los ensayos clínicos, no existe ningún subgrupo de pacientes en las que se pueda omitir de forma segura la RT adyuvante. Únicamente en aquellas pacientes con una expectativa de vida limitada por patologías asociadas y comorbilidades podría obviarse el tratamiento radioterápico estándar, siendo este grupo el candidato ideal para la administración de radioterapia parcial acelerada, tal y como se explicará más adelante en la Introducción de esta Tesis Doctoral.

2.4. Papel del boost en el tratamiento con radioterapia del cáncer de mama en estadios iniciales.

Tras haberse demostrado el papel de la RT adyuvante tras cirugía conservadora en estadios iniciales de Ca de mama, las investigaciones de los últimos años han puesto de manifiesto el beneficio de aumentar la dosis (boost) sobre el lecho tumoral, tras la irradiación sobre todo el volumen mamario. Varios ensayos aleatorizados han evaluado el efecto del boost en la recaída local y la supervivencia en el cáncer de mama infiltrante.

Estudio de Lyon, donde se aleatorizó a 1024 pacientes menores de 70 años con T<3 cm., tratadas con cirugía conservadora con márgenes libres superiores a 1 mm + RT a una dosis total de 50 Gy en 20 fracciones y un boost de 10 Gy (en 4 fracciones) frente a no recibir el boost (Romestaing et al. 1997). Tras ajustar el análisis por las principales variables pronósticas (margen afecto, carcinoma intraductal extenso, tamaño tumoral, grado de diferenciación y edad), el riesgo relativo de RL fue significativamente más bajo para el grupo que recibió el boost (0.3, rango 0.12-0.95). En cuanto a la SG a 5 años, no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos (92.9% vs. 90.4% p=0.24). En cuanto al resultado cosmético, se observó un mayor porcentaje de telangiectasias grado 1 y 2 en el grupo de boost (12.4% vs. 5.9% p=0.003), pero con igual puntuación tanto en la valoración médica como en la escala de autoevaluación (Romestaing et al. 1997). Los datos a 10 años, presentados en forma de comunicación oral en el congreso de la ASTRO del año 2001, informaron de 26 pacientes con RL en el brazo experimental y 36 en el brazo control. Sin embargo, esta diferencia no se tradujo en una mejoría de la supervivencia (Romenstaing and Lehingue 2001).

Ensayo EORTC 22881-10882, que incluyó 5569 pacientes con Ca de mama St I-II, menores de 70 años, tras cirugía conservadora (tumorectomía + vaciamiento axilar) y RT adyuvante (50 Gy a 2 Gy por fracción durante 5 semanas) (Bartelink et al. 2001). Las pacientes con resección microscópica completa, se aleatorizaron a recibir un boost de 16 Gy en el lecho tumoral frente a no recibir más RT adicional. Con una mediana de

seguimiento de 5.1 años, se observó un 7.3% de RL en el grupo control frente al 4.3% en el grupo de boost (p<0.001). En el análisis por subgrupos, el beneficio del boost era especialmente relevante en pacientes menores de 50 años. En pacientes menores de 40 años, las recaídas locales fueron del 10.2% vs. 19.5% (p=0.002) y, entre 41 y 50 años fue del 5.8% vs. 9.5% (p=0.02). Sin embargo, en las pacientes entre 51 y 60 años fue del 3.4% vs. 4.2% (p=0.07) (Bartelink et al. 2001). En el año 2007 se publicó una actualización de dicho estudio tras 10 años de seguimiento (Bartelink et al. 2007). Un total de 443 pacientes presentaron RL como primer sitio de recurrencia, 10.2% pertenecieron al grupo control y 6.2% al grupo del boost. La disminución del riesgo relativo fue significativo en todos los grupos de edad, sobretodo en las pacientes mas jóvenes (<50 años) (Bartelink et al. 2007). No se objetivaron diferencias significativas en el riesgo acumulado de metástasis ni en la SG para ambos brazos. En cuanto a la toxicidad, se observó fibrosis moderada-severa en mayor proporción en las pacientes con boost.

Polgar y colaboradores realizaron un ensayo con 207 pacientes con cáncer de mama St I-II aleatorizadas tras cirugía conservadora + RT (50 Gy) a recibir un boost de 16 Gy sobre lecho tumoral con electrones o con braquiterapia de alta tasa (Polgar et al. 2002). El control local a 5 años fue del 93% en el brazo de boost frente al 85% en grupo control (p=0.049).

Tras los resultados de los distintos estudios, podemos concluir que la administración de un boost de 16 Gy al lecho tumoral parece disminuir el riesgo de RL, especialmente en las pacientes jóvenes, aunque sin mejoría en la SG a los 10 años y con un peor resultado estético. Hay que destacar que mientras en el estudio de Bartelink el margen quirúrgico >1mm fue considerado negativo, para otros autores esto es considerado margen próximo y, por tanto, indicación de boost.

3. ESQUEMAS HIPOFRACCIONADOS DE RADIOTERAPIA

Aunque el papel de la RT adyuvante tras cirugía conservadora en estadios iniciales de cáncer de mama está ampliamente aceptado, son diversos los esquemas que se pueden utilizar para administrar la misma. La publicación en los últimos años de estudios con nuevos fraccionamientos plantea la cuestión de cuál es el esquema más adecuado.

En los estudios aleatorizados anteriormente mencionados en los que se compara la cirugía conservadora frente a cirugía conservadora + RT, si bien en todos se constata el beneficio de la RT, tan solo dos de ellos emplean un esquema de RT similar.

Tradicionalmente se ha utilizado de forma estándar el esquema propuesto por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) y otros grupos cooperativos en sus ensayos, consistiendo en 50 Gy administrados en 25 fracciones de 2 Gy al día / 5 días por semana durante 35 días. Sin embargo, ensayos clínicos utilizando dosis superiores a 2 Gy por fracción han demostrado el mismo grado de eficacia tras cirugía conservadora, comparándose de forma favorable en cuanto al control local, la toxicidad aguda y crónica.

Estos esquemas se denominan hipofraccionados, y como ya se ha referido, utilizan mayor dosis por fracción que el fraccionamiento estándar (>2Gy/fracción), lo que permite acortar el número total de fracciones. Si esto además se acompaña de una reducción del tiempo total de tratamiento, hablamos de hipofraccionamiento acelerado.
Es importante señalar que estos esquemas llevan obligatoriamente asociada una disminución de la dosis total administrada, para lograr así unos niveles de toxicidad aceptables.

3.1. Justificación radiobiológica del uso de esquemas de tratamiento hipofraccionados

Existen razones radiobiológicas que justifican el uso del hipofraccionamiento en el cáncer de mama. Como ya es bien sabido, el esquema de fraccionamiento óptimo difiere para cada tipo de tumor, algo que viene determinado por la radiobiología de cada tipo tumoral. El α / β del cáncer de mama ha sido estimado en 4 Gy, mientras que el α / β de tejido sano es aproximadamente de 3.5 Gy (Yarnold et al. 2005). Dado que la sensibilidad del cáncer de mama es similar a la de los tejidos sanos de respuesta tardía, se podrían administrar altas dosis por fracción que serían más eficaces en la destrucción tumoral, sin un detrimento en la toxicidad tardía. No obstante, continúa habiendo una preocupación en cuanto a la toxicidad crónica atribuida a este aumento de dosis por fracción.

La dosis biológica efectiva (DBE) deriva de la ecuación del modelo lineal cuadrático, y puede ser usada para predecir el efecto biológico de un esquema de fraccionamiento dado sobre ciertos tejidos y para cada tumor, lo que depende del α / β propio de cada tipo tumoral (Fowler 1989). Así, dosis biológica efectiva es igual a $(nd) \times (1+d/ \alpha / \beta)$, donde n (nº fracciones) y d (dosis/fracción). Este modelo básico no predice la relación con el tiempo.

Un estudio piloto diseñado en 1986 por Yarnold y colaboradores, tenía como objetivo probar la respuesta del tejido de la mama a modestos incrementos en la dosis por fracción y hacer una estimación del α / β para los efectos crónicos en la mama (Yarnold et al. 2005). En este estudio, 1410 mujeres con estadios similares de cáncer de mama fueron randomizadas a 3 esquemas de fraccionamiento: 50 Gy en 25 fracciones (2 Gy/f), 42.9 Gy en 13 fracciones (3.3 Gy/f) y 39 Gy en 13 fracciones (3 Gy/f). Todos los tratamientos tuvieron una duración de 5 semanas. Las pacientes fueron seguidas durante 8.1 años. Basándose en los cambios de la apariencia en la piel y la toxicidad tardía producida por los distintos esquemas de tratamiento, se determinaron los riesgos del α / β. Así, el α / β para los cambios de la apariencia de la piel fue de 3.6 Gy (95% IC, 1.8-5.4 Gy) y el α / β para la induración fue de 3.1 (95% IC, 1.0-7.8 Gy). Estos datos apoyan el hecho de que el

hipofraccionamiento con un modesto incremento de la dosis por fracción acompañado a su vez de un modesto descenso de la dosis total, resulten equivalentes a los resultados del fraccionamiento estándar en cuanto a control local y toxicidad tardía (Yarnold et al. 2005).

A continuación se exponen algunos estudios que utilizan fraccionamientos alternativos al fraccionamiento de 2 Gy.

Olivotto y colaboradores describieron una incidencia de RL del 6% a 5 años en 186 mujeres con tumores de tamaño inferior a los 5 cm. y sin afectación ganglionar ($N_{0)}$, tratadas con tumorectomía más RT adyuvante. El esquema utilizado fue 44 Gy en 16 fracciones administradas a 2.75 Gy/f, más un boost de 5 Gy si habían márgenes quirúrgicos afectos a menos de 2 mm (Olivotto et al. 1996).

Magee y colaboradores observaron una tasa actuarial de control local a 8 años del 87% en 355 mujeres con tumores de tamaño inferior a los 5 cm, tratadas con cirugía y RT adyuvante. El esquema empleado era 40 Gy en 15 fracciones sobre mama incluyendo áreas ganglionares (Magee et al. 1996).

Ensayo OCOG: realizado en 416 mujeres con T≤ 4 cm.y axila negativa (N0) tratadas con cirugía + RT adyuvante. El esquema utilizado fue 40 Gy en 16 ff seguido de boost a lecho de 12.5 Gy en 5 ff. Con un seguimiento de 11 años observaron una tasa de control local (CL) del 79% (Clark et al. 1992; Clark et al. 1996).

Shelley y colaboradores estudiaron 249 mujeres con cáncer de mama estadíos I-II tratadas con cirugía + RT (40 Gy en 16 ff) ± tratamiento sistémico concurrente (ciclofosfamida-metotrexato-5fluouracilo (CMF)/Tamoxifeno) en función de la afectación ganglionar y del *status* hormonal. Con un seguimiento de 5 años, la incidencia de recaída local fue del 3.5%. El 79 % de las pacientes refirieron un resultado estético bueno o excelente (Shelley and Brundage 1999).

Yamada y colaboradores realizaron un análisis pareado en 118 mujeres con cáncer de mama estadíos I/II tratadas con 40 Gy en 16 fracciones, comparándolas con otro grupo de similares características tratadas con 50 Gy en 25 ff. La tasa actuarial de CL a 5 años fue del 88% en el grupo estudio frente al 93% en el grupo control, si bien estas diferencias no fueron significativas (Yamada et al. 1999).

Tabla 4. Ensayos clínicos con fraccionamientos alternativos a los 2Gy estándar

Autor	n	Estadio	Dosis RT (nº ff) dias totales)	Tratamiento sistémico	RL (%)	SG (%)
Olivotto 1996	186	T_{1-2} N_0	44 Gy (16) (22) + boost 5 Gy	No	6	92
Magee 1996	355	T_{1-2} N_x	40 Gy (15) (19) mama + axiloclavicular	No	13	72
	353		40-42.5 Gy (8) lecho tumoral		24	72
Clark 1996	416	T≤4 cm N_0	40 Gy (16) (22) + boost 12.5 Gy (5)	No	11	79
Shelley 1999	294	T_{1-2} $N_{-/+}$	40 Gy (16) (22)	CMF/tamoxifeno en N+	3.5	88
Yamada 1999	118	T_{1-3} $N_{x/+}$	40 Gy (16) (22)	CMF/tamoxifeno en N+	12	84
	118		50 Gy (25) (33)		7	84

Por su parte, Whelan y colaboradores, en un análisis realizado sobre los regímenes de RT utilizados en Ontario, llegaron a identificar hasta 48 esquemas de fraccionamiento diferentes (Whelan et al. 1993).

Como vemos, los esquemas de RT hipofraccionada adyuvante a cirugía se han estado usando en muchos centros a nivel mundial durante varias décadas. Sin embargo, hasta hace relativamente poco tiempo, no ha habido estudios clínicos fase III que demuestren resultados equivalentes a los fraccionamientos clásicos.

Hoy en día contamos con 4 grandes estudios fase III, incluyendo un total de 7000 pacientes con un seguimiento mínimo de 8 años, comparando distintos esquemas de hipofraccionamiento frente al fraccionamiento clásico (50 a 60 Gy en 25-35 ff de 2 Gy/f durante 5-7 semanas). Estos estudios no han mostrado diferencias aparentes en cuanto a la eficacia del tratamiento y a la toxicidad crónica.

El primer estudio randomizado que comparaba el hipofraccionamiento con tratamiento estándar es el llamado Estudio Canadiense**.** Incluyó a un total de 1234 mujeres afectas de cáncer de mama infiltrante, tratadas con cirugía conservadora más disección axilar con pN_0. Fueron aleatorizadas a recibir el esquema estándar (25 ff de 2 Gy durante 35 días) vs. 42.5 Gy a 2.67 Gy/f durante 22 días (nº total de fracciones 16) (Whelan et al. 2010). Se excluyeron a las pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, T> 5 cm. y mamas con contorno > 25 cm. Un 11 % de las pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia previo a RT si cumplían al menos 2 de los siguientes requisitos: T> 2cm, G III o receptores hormonales (RH) negativos.

Tabla 5. Características de las pacientes incluidas en el estudio Canadiense

Características	**Número (%) GrupoExperimental n=622**	**Número (%) Grupo Control n=612**
Edad (años)		
< 50	157 (25)	148 (24)
50-59	186 (30)	155 (25)
60-69	181 (29)	200 (33)
≥ 70	98 (16)	109 (33)
Tamaño tumoral		
≤ 1 cm.	183 (29)	192 (31)
> 1-2 cm.	317 (51)	302 (49)
> 2 cm.	122 (20)	118 (19)
Grado tumoral		
I	215 (35)	209 (34)
II	244 (39)	236 (39)
III	117 (19)	116 (19)
Desconocido	46 (7)	51 (8)
Receptores estrogénicos		
Positivo	440 (71)	434 (71)
Negativo	165 (27)	157 (26)
Desconocido	17 (3)	21 (3)
Tratamiento sistémico		
Ninguna	298 (48)	295 (48)
Tamoxifeno	254 41)	251 (41)
Quimioterapia	70 (11)	66 (11)

El estudio fue diseñado para valorar la no inferioridad del esquema hipofraccionado frente al esquema estándar en términos de RL. Con una mediana de seguimiento de 10 años, la incidencia acumulada de RL invasiva fue de 6.2% en el grupo estudio vs. 6.7% en el grupo control (dosis total, 50 Gy). Las recurrencias de cáncer no invasivo se objetivaron en 6 pacientes del grupo estudio frente a 7 pacientes en grupo control. Así, la incidencia absoluta de RL (invasivo/no invasivo) fue del 7.4 % en el grupo estudio frente al 7.5% en el grupo control (diferencia absoluta de 0.1%).

El análisis por subgrupo mostró similar eficacia en ambos grupos, independientemente de la edad, el tamaño tumoral, el estado de los RH y la quimioterapia. No obstante, el grupo de hipofraccionamiento mostró menor efectividad en pacientes con cáncer poco diferenciado (GIII) (p=0.01). Para estas pacientes, el índice de recaída fue del 15% en el grupo hipofraccionado frente a 4.7% en grupo control. El resultado cosmético a 10 años se consideró como bueno o muy bueno en el 69.8 % de las pacientes grupo estudio y en el 71.3% en el grupo estándard. En cuanto a la supervivencia global a 10 años, ésta fue del 84.4% en el grupo de 50 Gy frente a 84.6% en el grupo que recibió 42 Gy. La diferencia absoluta fue del 0.2% (p=0.79). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, en cuanto a la distribución de las causas de muertes, incluyendo la mortalidad cardiaca.

Cuatro años más tarde, Owen y Yarnold publicaron los resultados a 5 y 10 años, lo que supuso el segundo estudio randomizado comparando 2 esquemas diferentes de hipofraccionamiento (42.9 Gy y 39 Gy en 13 ff) vs. fraccionamiento estándar (50 Gy en 25 ff). Ambos esquemas fueron administrados durante 5 semanas. Fue el ensayo llamado RMH/GOC (Owen et al. 2006). Un total de 1.410 pacientes afectas de Ca invasivo de mama (T_{1-3}, N_{0-1}) y tratadas con cirugía fueron aleatorizadas a recibir uno de los tres esquemas referidos. Los criterios de inclusión fueron: edad <75 años, cirugía con márgenes quirúrgicos libres o afectos por carcinoma invasivo.La proporción de pacientes con boost fue similar en los 3 grupos (74% en cada grupo).

Con una mediana de seguimiento de 10 años, observaron unas tasas de recaída local (RL) del 12.1 % (50 Gy), 9.6% (42.9 Gy) y 14.8% (39 Gy). Después de 10 años, hubo una diferencias significativa en la probabilidad de RL entre 42.9 Gy y 39 Gy con una mayor tasa de recurrencia en el grupo de 39 Gy (p=0.027).

Tabla 6. Características clínicos y demográficas de la serie de pacientes randomizados del Estudio RMH/GOC

Características de los pacientes	**Número (%)**
Edad a la randomización	
20-29	9 (0.9)
30-39	98 (7.0)
40-49	316 (22.4)
50-59	503 (35.7)
60-69	425 (30.1)
70-79	59 (4.2)
Tamaño mama (por fotografías)	
Pequeña	186 (13.2)
Mediana	952 (67.5)
Grande	203 (14.4)
Desconocido	69 (4.9)
Defecto quirúrgico (por fotografía)	
Pequeña	845 (59.9)
Mediana	415 (29.4)
Grande	76 (5.4)
Desconocido	74 (5.2)
cT estadios	
T0	59 (4.2)
T1	749 (29.4)
T2	575 (40.8)
T3	22 (1.6)
T4	2 (0.1)
TX	3 (0.2)
cN estadio	
N0	1187 (84.7)
N1	219 (15.5)

N2	3 (0.2)
NX	1 (0.1)
Número de ganglios afectos	
0	564 (67.3)
1-3	202 (24.1)
≥4	72 (8.6)
No cirugía axilar	5702 (40.6)
Tratamiento adyuvante	
Ninguno	289 (20.5)
Solo tratamiento	918 (65.1)
Solo quimioterapia	40 (2.8)
Tamoxifeno y Quimioterapia	156 (11.1)
Otro	7 (0.5)
Tratamiento Axila y Fosa supraclavicular	
Ninguna	337 (23.9)
RT axila-scv pero no cirugía	231 (16.4)
Cirugía, NO RT	782 (55.5)
Cirugía y RT en FSC	59 (4.2)
Desconocido	1 (0.1)
Boost mama	
Randomizados a No Boost	359 (25.5)
Randomizados a Boost	364 (25.8)
Boost administrado pero no randomizado	687 (48.7)

Los resultados cosméticos fueron evaluados mediante fotos y examen clínico. Tras 10 años, la valoración fotográfica mostró cambios significativos en la apariencia de la mama en los grupo de 50 Gy, 42.9 Gy y 39 Gy en 5.6 %, 10.1% y 3.4% de las pacientes, respectivamente.

Las diferencias cosméticas entre los grupos de 39 Gy vs 42.9 Gy, y entre 50 Gy vs 42.9 Gy, fueron significativas (p=0.01), mientras que no hubo diferencia significativa entre 50 y 39 Gy (p=0.18). La valoración clínica a 10 años mostraba diferencias significativas en todos los grupos (p <0.001), siendo el grupo de 42.9 Gy el de peor resultados cosméticos y

el de 39 Gy el mejor, si bien este último también tiene mayor incidencia de recurrencias locales. La SG a 10 años no fue informada.

Un tercer ensayo, el Standardisation of Breast Radiotherapy Trial A (START A) comparaba tres esquemas de RT postoperatoria en pacientes mayores de 18 años con estadios iniciales de cáncer de mama (T_{1-3}, N_{0-1}) sometidos a cirugía o mastectomía (15%), en las que los márgenes quirúrgicos eran mayores a 1 mm (Bentzen et al. 2008a). Se compararon los siguientes esquemas de fraccionamiento: 50 Gy en 25 ff; 41.6 Gy en 13 ff y 39 Gy en 13 ff. Todos los esquemas fueron administrados durante 5 semanas. Un total de 2236 pacientes fueron incluidas con una mediana de seguimiento de 5 años (máxima 8 años) (Tabla 7).

La tasa de RL según los esquemas fue 3.2%, 3.2% y 4.6% respectivamente, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.74 cuando se compara 41.6 Gy vs 50 Gy, p=0.40 al comparar 39 Gy vs 50 Gy).
La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años en los grupos de 50 Gy, 41.6 y 39 Gy fue de 86%, 88% y 85% respectivamente, mientras que la supervivencia global fue de 89% para todos los grupos. La diferencia absoluta en la tasa de RLR entre los grupos de 41.6 Gy y el de 50 Gy fue del 0.2% y entre los grupos de 39 y 50 Gy fue del 0.9%. En cuanto a las recaídas a distancia no se vieron diferencias significativas.

Los resultados cosméticos se evaluaron mediante fotografía y por autoevaluación. Las tasas de toxicidad moderada/severa fueron similares en los grupos que recibieron 50 y 41.6 Gy, siendo significativamente mejores tras 39 Gy frente a 50 Gy (p=0.004).
La incidencia de enfermedad cardiaca isquémica, fractura de costilla y fibrosis pulmonar sintomática con una mediana de 5 años de seguimiento fue baja y similar por todos los grupos.

Tabla 7. Características de las pacientes del estudio START A

Características	Esquema de fraccionamiento			
	50 Gy N=749 (%)	41.6 Gy N=750 (%)	39 Gy N=737 (%)	Total N=2236 (%)
Edad (años)				
20-29	5 (0.7)	4 (0.5)	3 (0.4)	12 (0.5)
30-39	38 (5.1)	40 (5.3)	38 (5.2)	116 (5.2)
40-49	116 (15.5)	136 (18.1)	129 (17.5)	381 (17.0)
50-59	280 (37.4)	283 (37.7)	286 (38.8)	849 (38.0)
60-69	215 (28.7	192 (25.6)	194 (26.3)	601 (26.9)
70-79	87 (11.6)	85 (11.3)	78 (10.6)	250 (11.2)
80-	8 (1.1)	10 (1.3)	9 (1.2)	27 (1.2)
Media (DS)	57.6 (10.5)	57.0 (10.7)	57.1 (10.5)	57.2 (10.6)
Tiempo desde la Cx a la randomización				
Tiempo medio	8.8 (5.3-20.8)	9.4 (5.9-20.2)	9.3 (5.4-21.1)	9.1 (5.4-20.7)
Rango	0.4-71.3	1.0-50.3	1.1-53.6	0.4-71.3
Cx primaria				
Cirugía conservadora	631 (84.2)	641 (85.5)	628 (85.2)	1900 (85.0)
Mastectomía	118 (15.8)	109 (14.5)	109 (14.8)	336 (15.0)
Tipo histológico				
Ductal infiltrado	581 (77.6)	585 (78.0)	584 (79.2)	1750 (78.3)
Lobulillar infiltrado	88 (11.7)	95 (12.7)	83 (11.3)	266 (11.9)
Mixto (ductal-lobulillar)	21 (2.8)	17 (2.3)	17 (2.3)	55 (2.5)
Otros*	57 (7.6)	51 (6.8)	52 (7.1)	160 (7.2)
Desconocido	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.2)
Afectación ganglionar (patología)				
Positiva	222 (29.6)	197 (26.3)	224 (30.4)	643 (28.8)
Negativa	514 (68.6)	536 (71.5)	497 (67.4)	1547 (69.2)
Desconocido (no en axila)	12 (1.6)	17 (2.3)	15 (2.0)	44 (2.0)
Desconocido (datos perdidos)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)

Tamaño tumoral				
<1	24 (3.2)	26 (3.5)	24 (3.3)	74 (3.3)
1-	362 (48.3)	347 (46.3)	355 (48.2)	1064 (47.6)
2-	202 (27.02)	203 (27.1)	198 (26.9)	603 (27.0)
3-	156 (20.8)	169 (22.5)	157 (21.3)	482 (21.6)
Desconocido	5 (0.7)	5 (0.7)	3 (0.3)	13 (0.6)
Grado tumoral				
1	157 (21.0)	150 (20.0)	149 (20.2)	456 (20.4)
2	369 (493)	379 (50.5)	368 (49.9)	1116 (49.9)
3	212 (28.3)	207 (27.6)	210 (28.5)	628 (28.1)
4	11 (1.5)	10 (1.3)	6 (0.8)	27 (1.2)
Desconocido	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.5)	8 (0.4)
Tratamiento adyuvante				
Ninguno	52 (6.9)	53 (7.1)	67 (9.1)	172 (7.7)
Tamoxifeno/no quimioterapia	416 (55.5)	418 (55.7)	376 (51.0)	1210 (54.1
Quimioterapia/no tamoxifeno	86 (11.5)	77 (10.3)	82 (11.1)	245 (11.0)
Tamoxifeno + quimioterapia	173 (23.1)	187 (25.0)	188 (25.5)	548 (24.5)
Otros tratamientos endocrinos#	17 (2.3)	13 (1.7)	17 (2.3)	47 (2.1)
Desconocido	5 (0.7)	2 (0.2)	7 (0.9)	14 (0.6)
Tratamiento linfático				
Ninguna	8 (1.1)	14 (1.9)	13 (1.8)	35 (1.6)
Cx/no radioterapia	610 (81.4)	636 (84.8)	620 (84.1)	1866 (83.5)
Radioterapia/no Cx	3 (0.4)	4 (0.5)	2 (0.3)	9 (0.4)
Cx + radioterapia	119 (15.9)	95 (12.7)	95 (12.9)	309 (13.8)
Desconocido	9 (1.2)	1 (0.1)	7 (0.9)	17 (0.8)
Boost solo en pacientes con cirugía conservadora				
Número	n=631	N=641	N=628	N=1,900
Si	381 (60.4)	391 (61.0)	380 (60.5)	1152 (60.6)

No	242 (38.3)	249 (38.8)	241 (38.4)	732 (38.5)
Desconocido	8 (1.3)	1 (0.2)	7 (1.1)	16 (0.8)
A partir de fotografías de referencia				
Tamaño mama				
Pequeño	43 (10.4)	47 (11.2)	41 (9.9)	131 (10.5)
Mediano	294 (71.2)	324 (77.0)	322 (77.4)	940 (75.2)
Grande	76 (18.4)	50 (11.9)	53 (12.7)	179 (14.3)
Defecto Qx				
Pequeño	232 (56.2)	235 (55.8)	249 (59.9)	716 (57.3)
Mediano	142 (34.4)	146 (34.7)	132 (31.7)	420 (33.6)
Grande	39 (9.4)	40 (9.5)	35 (8.4)	114 (9.1)
Número	n=413	n=421	n=416	n=1250

Abreviaciones: SD=Standard deviation.
*Lobular y otros tipos histológicos
#Otras terapias endocrinos incluyendo combinación de anoxifeno / anastrazol / letrozol / exemestano / goserelina / mayoritaria dentro de estudios randomizados.

Existe un cuarto ensayo randomizado llamado *Studio of the UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial B (START B)* (Bentzen et al. 2008b). En este estudio, se comparó el fraccionamiento estándar (50 Gy, 2 Gy/f durante 5 semanas) frente a 40 Gy en 15 ff durante 3 semanas. Se incluyeron 2215 pacientes mayores de 18 años con cáncer invasivo de mama (T_{1-3}, N_{0-1}), tratadas con cirugía conservadora o mastectomía, con márgenes quirúrgicos negativos (≥ 1 mm) (Tabla 8).

Tabla 8. Características de las pacientes del estudio START B

Características	Esquema de fraccionamiento		
	50 Gy	40 Gy	Total
	n=1105(%)	n=1110(%)	N=2215(%)
Edad (años)			
20-29	7 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.3)
30-39	62 (5.6)	39 (3.5)	101 (4.6)
40-49	179 (16.2)	170 (15.3)	349 (15.8)
50-59	427 (38.6)	447 (40.3)	874 (39.5)
60-69	304 (27.5)	327 (29.5)	631 (28.5
70-79	117 (10.6)	119 (10.7)	236 (10.7)
80-	9 (0.8)	8 (0.7)	17 (0.8)
Media (DS)	57.0 (10.4)	57.8 (9.5	57.4 (10.0)
Tiempo desde la Cirugía a la randomización (semanas)			
Mediana de tiempo	7.3 (4.9-12.3)	7.1 (4.9-11.9)	7.3 (4.9-12.0)
Rango	0.9-45.3	0.6-49.3	0.6-49.3
Cirugía Primaria			
Cx conservada	1020 (92.3)	1018 (91.7)	2038 (92.0)
Mastectomía	85 (7.7)	92 (8.3)	177 (8.0)
Tipo histológico			
Ductal Infiltrante	865 (78.3)	843 (75.9)	1708 (77.1)
Lobular infiltrante	122 (11.0)	132 (11.9)	254 (11.5)
Mixto (ductal /lobulillar)	20 (1.8)	25 (2.3)	45 (2.0)
Otro	95 (8.6)	103 (9.3	198 (8.9)
Desconocido	3 (0.3)	7 (0.6)	10 (0.5)
Estudio nodal patológico			
Positivo	238 (21.5	266 (24.0)	504 (22.8)
Negativo	831 (75.2)	804 (72.4)	1635 (73.8)
Desconocido (No Cx axilar)	36 (3.3)	39 (3.5)	75 (3.4)
Desconocido (datos perdidos)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.04)
Tamaño tumoral (cm)			
<1	151 (13.7)	167 (15.0)	318 (14.4)
1-	552 (50.0)	542 (48.8)	1094 (49.4)
2-	287 (26.0)	288 (25.9)	575 (26.0)
3-	113 (10.2)	107 (9.6)	220 (9.9)
Desconocido	2 (0.2)	6 (0.5)	8 (0.4)

Grado tumoral			
1	306 (27.7)	311 (28.0)	617 (27.9)
2	518 (46.9)	532 (47.9)	1050 (47.4)
3	261 (23.6)	248 (22.3)	509 (23.0)
Desconocido (no aplicable)*	15 (1.4)	15 (1.3)	30 (1.3)
Desconocido	5 (0.4)	4 (0.4)	9 (0.4)
Tratamiento adyuvante			
Ninguno	37 (3.3)	47 (4.2)	84 (3.8)
Tamoxifeno/no quimioterapia	782 (70.8)	810 (73.0)	1592 (71.9)
Quimioterapia/no Tamoxifeno	77 (7.0)	78 (7.0)	155 (7.0)
Tamoxifeno + quimioterapia	181 (16.4)	155 (14.0)	336 (15.2)
Otro tratamiento endocrino#	16 (1.4)	11 (1.0)	27 (1.2)
Desconocido	12 (1.1)	9 (0.8)	21 (0.9)
Tratamiento linfático			
Ninguno	32 (2.9)	36 (3.2)	68 (3.1)
Cirugía/no radioterapia	980 (88.7)	984 (88.6)	1964 (88.7)
Radioterapia/no cirugía	5 (0.4)	3 (0.3)	8 (0.4)
Cirugía + radioterapia	74 (6.7)	79 (7.1)	153 (6.9)
Desconocido	14 (1.3)	8 (0.7)	22 (1.0)
Boost (solo tras cirugía conservadora)			
Número	1020	1018	2038
Si	422 (41.4)	446 (43.8)	868 (42.6)
No	584 (57.3)	565 (55.5)	1149 (56.4)
Desconocido	14 (1.4)	7 (0.7)	21 (1.0)
A partir de fotografías de referencia			
Número	522	514	1036
Tamaño mama			
Pequeño	49 (9.4)	42 (8.2)	91 (8.8)
Mediano	377 (72.2)	390 (75.9)	767 (74.0)
Grande	96 (18.4)	82 (16.0)	178 (17.2)
Defecto quirúrgico			
Pequeño	307 (58.8)	286 (55.6)	593 (57.2)
Mediano	164 (31.4)	177 (34.4)	341 (32.9)
Grande	51 (9.8)	51 (9.9)	102 (9.8)

* A los tumores de tipo lobulillar y otros, según los autores, no se les determinó el grado de diferenciación.

Incluye combinaciones de tamoxifeno/anastrozol/letrozol/exemestano/goserelina.

La tasa de RL a 5 años fue del 2% en grupo de 40 Gy y del 3.3% en el grupo control (p=0.21). La SLE a 5 años fue del 89.4% en el grupo de 40 Gy y del 85.9% en el de 50 Gy; mientras que la SG fue del 92% en 40 Gy y del 89% en el de 50 Gy. Las diferencias no fueron significativas, si bien hubo una tendencia positiva hacia el grupo de hipofraccionamiento. En cuanto a la diferencia absoluta de RLR entre el grupo de 40 Gy y el de 50 Gy, ésta fue del 0.7%.

En la autoevaluación cosmética no hubo diferencias significativas, pero si en la mejor apariencia de la piel a favor del grupo de 40 Gy (p=0.02).

Con un seguimiento de 6 años, la incidencia de enfermedad cardiaca isquémica, fractura de costillas y fibrosis pulmonar sintomática fue baja y similar en ambos grupos. No se objetivó ningún caso de plexopatía braquial en aquellas pacientes con irradiación sobre fosa supraclavicular y/o axila.

Estos dos últimos estudios (START A y B) han sido reanalizados y publicados en forma de *abstract* en el Symposium de Cáncer de Mama celebrado en San Antonio en diciembre 2012 (START_Trialists 2012). Con una mediana de seguimiento de 9.3 años en START A, las tasas de RLR a 10 años fueron de 7.4% para el grupo de 50 Gy, 6.3% para el grupo que recibió 41.6 Gy y 8.8% para el grupo de 39 Gy. En cuanto a la toxicidad cutánea moderada-severa fue del 43.9% en 39 Gy, 49.5% en 41.6 Gy y 50.4% en 50 Gy. La recaída a distancia, supervivencia cáncer-específica y la supervivencia global no fueron significativamente diferentes. La enfermedad isquémica cardiaca, fractura sintomática de costilla y fibrosis pulmonar, fueron raras, ocurriendo en la misma proporción en todos los esquemas (Haviland et al. 2013).

En START B, la tasa de recaída local a 10 años fue del 5.5% para 50 Gy y de 4.3% para 40 Gy. En cuanto a la toxicidad crónica, se sigue constatando una menor toxicidad en el grupo de 40 Gy (37.9%) frente al de 50 Gy (45.3%). Los autores concluyeron que los esquemas de 41.6 Gy en 13 fracciones y 40 Gy en 15 fracciones son comparables al

esquema clásico en cuanto a control local y toxicidad, animando a continuar con el esquema de 40 Gy en 15 ff (Haviland et al. 2013).

Por último, existe otro estudio fase III que, con un seguimiento de 16.9 años, se publicó inicialmente en forma de abstract en en el Symposium de Cáncer de Mama celebrado en San Antonio en 2008 y que posteriormente se publicó en una revista especializada (Spooner et al. 2012). En este estudio, 707 pacientes con estadío I-II de cáncer de mama se randomizaron a recibir RT adyuvante tras cirugía conservadora o mastectomía frente a diferirla como tratamiento de rescate (no RT inmediata). Entre las pacientes que recibieron RT adyuvante fueron randomizadas a su vez a recibir 40 Gy en 15 fracciones o 50 Gy en 25 fracciones. El periodo de reclutamiento ocurrió entre 1985 y 1992. Un total de 271 pacientes tuvieron recaída (110 en el grupo RT y 161 en el grupo no RT). No se observaron diferencias en las RL entre los dos subgrupos que recibieron RT. La SG no fue significativamente diferente entre los dos brazos.
Con una mediana de seguimiento de 17 años, los autores concluyeron que el esquema de 40 Gy en 15 fracciones es totalmente comparable al fraccionamiento estándard en cuanto a efectividad y eficiencia.

3.2. Comparaciones entre los 5 estudios randomizados

Los 5 estudios informan a cerca de la RL y no hay diferencias estadísticas significativas al compararlos con el esquema de fraccionamiento estándard (Tabla 9).

El estudio Canadiense, al hacer un análisis por subgrupos, no encuentra diferencias salvo para tumores de alto grado. El impacto del esquema de 42.5 Gy sobre la RL fue menor en este grupo de pacientes. En respuesta a estos hallazgos, un meta-análisis realizado por el UK pilot y START trials, no pudo demostrar que el hipofraccionamiento aportara ningún efecto perjudicial para los tumores de alto grado (Haviland et al. 2010). En tales circunstancias se podría considerar la administración de un boost, tal y como se hizo en el estudio START.

Tabla 9. Resumen de los resultados de los cinco ensayos randomizados

Estudio	Brazos de estudios	Resultados
Post cirugía conservadora		
RMH/GOC	39 Gy en 15 fracciones durante 5 semanas 42.9Gy en 13 fracciones durante 5 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	Recurrencia local a 5 años 39 Gy vs 50 Gy: 9.1% vs 7.9%, p=NI (no informado) 42.9 Gy vs 50 Gy: 7.1% vs 7.9%, p=NI 42.9 Gy vs 39 Gy: 7.1% vs 9.19%, p=NI Recurrencia local a 10 años 39 Gy vs 50 Gy: 14.8% vs 12.1%, p=NS 42.9 Gy vs 50 Gy: 9.6% vs 12.1%, p=NS 42.9 Gy vs 39 Gy: 9.6% vs 14.8%, p=0.027 39 Gy: HR 1.33 (95% CI 0.92, 1.92) p=NS 42.9 Gy: HR 0.86 (95% CI 0.57, 1.30), p=NS
Canadiense	42.5Gy en 16 fracciones durante 22 días 50 Gy en 25 fracciones durante 35 días*	Incidencia acumulada de recurrencias locales a 10 años 42.5 Gy vs 50 Gy: 6.2% vs 6.7%, p=NS Incidencia acumulada de recaídas locales invasiva o no invasivas 42.5 Gy vs 50 Gy: 7.4s 7.5,p=NS Análisis por subgrupos Edad paciente, tamaño tumor, estado receptores estrógeno, grado tumoral, terapia sistémica, p=NS Alto grado vs bajo grado tumoral, p=0.01
Cualquier cirugía		
Spooner	40 Gy en 15 fracciones uno al día 50 Gy en 25 fracciones uno al día Tratamiento de rescate	Recurrencia de recaída a 17 años No diferencia, datos no aportados
START A	39 Gy en 13 facciones durante 5 semanas 41.6 Gy en 13 fracciones durante 5	Tasa de recurrencia local a 5 años 50 Gy vs 41.6 Gy vs 39 Gy: 3.2% vs

	semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	3.2% vs 4.6% p=NI Recaída local a 5 años 39 Gy: HR 1.25 (95% CI 0.74, 2.12) p=0.40 41.6 Gy: HR 1.09 (95% CI 0.64, 1.88), p=0.74
START B		Tasa de recurrencia local a 5 años 50 Gy vs 40 Gy: 3.3% vs 2.0%, p=NR Recaída local a 5 años 40 Gy: HR 0.72 (95% CI 0.43, 1.21) p=0.21

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; NI, no informado; NS, no significativa.

En cuanto a la RLR y recaída a distancia, son los estudios START A y B los que informan al respecto, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la RLR (Tabla 10). Para el caso de recaída a distancia, el ensayo START B demuestró una menor tasa en el esquema de 40 Gy frente al tratamiento estándard (p=0.01) (Tabla 11).

Tabla 10. Resumen de los resultados en cuanto a la recurrencia loco-regional

Estudio	Brazos de estudio	Resultados
Cualquier cirugía		
START A	39 Gy en 13 facciones durante 5 semanas 41.6 Gy en 13 fracciones durante 5 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	Tasa de recurrencia loco-regional a 5 años 50 Gy vs 41.6 Gy vs 39 Gy: 3.6% vs 3.5% vs 5.2% p=NR Recaída loco-regional a 5 años 39 Gy: HR 1.26 (95% CI 0.77, 2.08) p=0.35 41.6 Gy: HR 1.05 (95% CI 0.63, 1.75), p=0.86
START B	40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	Tasa de recurrencia loco-regional a 5 años 50 Gy vs 40 Gy: 3.3% vs 2.2%, p=NR Recaída loco-regional a 5 años 40 Gy: HR 0.79 (95% CI 0.48, 1.29) p=0.35

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; NI, no informado; NS, no significativa.

Tabla 11. Resumen de los resultados en cuanto a la recaída a distancia

Estudio	Brazos de estudio	Resultados
START A	39 Gy en 13 facciones durante 5 semanas 41.6 Gy en 13 fracciones durante 5 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	Tasa de recurrencia distante al a 5 años 50 Gy vs 41.6 Gy vs 39 Gy: 9.8 vs 9.5% vs 11.9% p=NR Recaída loco-regional a 5 años 39 Gy: HR 1.29 (95% CI 0.95, 1.768) p=0.10 41.6 Gy: HR 0.92 (95% CI 0.66, 1.28), p=0.64
START B	40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	Tasa de recurrencia loco-regional a 5 años 50 Gy vs 40 Gy: 10.2% vs 7.6%, p=NR Recaída loco-regional a 5 años 40 Gy: HR 0.69 (95% CI 0.53, 0.91) p=0.01

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; NI, no informado; NS, no significativa.

De los cinco estudios, cuatro analizan la SG (el estudio canadiense, START A, START B y el estudio de Spooner). La mayoría de ellos no encuentran diferencias significativas entre los distintos esquemas de fraccionamiento alterado y el tratamiento estándard, salvo el START B, que para su grupo estudio (40 Gy 15 ff) encuentra una menor mortalidad en todos los análisis realizados (p=0.03) (Tabla 12).

Respecto a los efectos adversos y la toxicidad, son los estudios canadiense, START A y B los que informan al respecto y, en general, no objetivan diferencias entre los distintos grupos, si bien START A y B encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la apariencia de la piel, a favor (menor toxicidad) de los grupos de 39 Gy (p=0.0019) y 40 Gy (p=0.0262) al compararlos con el fraccionamiento estándar.

Tabla 12. Resumen de los resultados en cuanto a la supervivencia global

Estudio	Brazos de estudio	Resultados
Post cirugía conservadora		
Canadian	42.5Gy en 16 fracciones durante 22 días 50 Gy en 25 fracciones durante 35 días*	Supervivencia a 10 años 42.5 Gy vs 50 Gy: 84.6% vs 84.4%, p=0.79
Cualquier tipo de cirugía		
Spooner	40 Gy en 15 fracciones uno al día 50 Gy en 25 fracciones uno al día	Recurrencia de recaída a 17 años No diferencia, datos no aportados
START A	39 Gy en 13 facciones durante 5 semanas 41.6 Gy en 13 fracciones durante 5 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	Mortalidad por cualquier causa a 5 años 39 Gy: HR 1.00 95% CI 0.74, 1.36=0.99 41.6 Gy: HR 1.04 (95% CI 0.77, 1.40), p=0.81
START B	40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	Mortalidad por cualquier causa a 5 años 40 Gy: HR 0.76 (95% CI 0.59, 0.98), p=0.03

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; NI, no informado; NS, no significativa.

En relación a los resultados cosméticos (RMH/GOC, canadiense, START A y B) (Tabla 13 y 14) si se han visto algunas diferencias. El RMH/GOC encuentra menor riesgo de efectos adversos tardíos en el grupo de 39 Gy comparado con el de 50 Gy (p=0.01), pero mas frecuentes en el grupo de 42.9 Gy comparados con el de 50 Gy (p=0.05).

START A y B informan de menos cambios en la apariencia de la piel para el esquema de 39 Gy en 13 fracciones (p=0.0019) y para el grupo de 40 Gy en 13 fracciones (p=0.026) comparados con el esquema de 50 Gy.

Tabla 13. Resumen de los resultados en cuanto a los efectos adversos y la toxicidad		
Estudio	**Brazos de estudio**	**Resultados**
Post cirugía conservadora		
Canadian	42.5Gy en 16 fracciones durante 22 días 50 Gy en 25 fracciones durante 35 días*	Toxicidad tardía por RT
Cualquier tipo de cirugía		
START A	39 Gy en 13 facciones durante 5 semanas 41.6 Gy en 13 fracciones durante 5 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	Enfermedad cardiaca isquémica, fractura costal sintomática, fibrosis pulmonar sintomática, ca mama contralateral, otras ca secundarias: NS
START B	40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	Enfermedad cardíaca isquémica, fractura costal sintomática, fibrosis pulmonar sintomática, ca mama contralateral, otras ca secundarias: NS
Datos combinados de calidad de vida START A y START B	Para Start A y Start B	Efectos sobre tejidos, síntomas brazos y hombros: NS Apariencia de la piel: 39 Gy HR 0.63 (95% CI 0.47, 0.84) p=0.0019 40 Gy HR 0.76 (95% CI 0.60, 0.97), p=0.262.

Respecto a la calidad de vida, son los estudios START A y B los únicos que informan al respecto, no encontrando ninguna diferencia significativa en este sentido al compararlo con el fraccionamiento estándar.

Tabla 14. Resumen de los resultados en cuanto a los efectos cosméticos adversos

Estudio	Brazos de estudio	Resultados
Post cirugía conservadora		
RMH/GOC	39 Gy en 13 facciones durante 5 semanas 42.9 Gy en 13 fracciones durante 5 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	39 Gy: los resultados cosméticos adversos fueron menos frecuentes comparados con brazo control con el 50 Gy (9=0.01) 42.9 Gy: efectos cosméticos adversos fueron mas frecuentes comparados con brazo control con el 50 Gy (p=0.01)
Canadian	42.5Gy en 16 fracciones durante 22 días 50 Gy en 25 fracciones durante 35 días*	No hubo diferencias cosméticas significativas
Cualquier tipo de cirugía		
START A	39 Gy en 13 facciones durante 5 semanas 41.6 Gy en 13 fracciones durante 5 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	41.6 Gy: No hubo diferencias cosméticas significativas 39 Gy: No hubo diferencias cosméticas significativas salvo leves o marcados cambios en la apariencia de la piel (HR 0.69 95% CI 0.52, 0.91, p=0.01)
START B	40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas*	0.77 (95% CI 0.61-0.98) p=0.02
Datos combinados entre START A y START B	Para Start A y Start B	Cambios en la apariencia de la piel 39 Gy: HR 0.63 (95% CI 0.47, 0.84), p=0.0019 40 Gy: HR 0.76 (95% CI 0.6., 0.97), p=0.262

3.3. Consideraciones de los esquemas hipofraccionados en cuanto a las características de las pacientes incluidas

Aunque ninguno de los estudios randomizados incluyó pacientes con carcinoma in situ, el estudio canadiense incluyó pacientes con cáncer microinvasivo y pacientes con componente intraductal extenso (siempre y cuando éste no afectara al margen quirúrgico). Dada la más que demostrada efectividad del fraccionamiento hipofraccionado sobre la enfermedad invasiva, es probable que también lo sea en los estadíos más iniciales de la enfermedad (carcinoma in situ). No obstante, esta hipótesis no ha sido demostrada.

Los estudios START A y B también incluyeron pacientes con estadios más avanzados (T_3 N_+), lo que sugiere que el hipofraccionamiento se puede administrar también en estadios mayores. En este sentido también hay que tener en cuenta que el número de pacientes con esas características fue pequeño y, por tanto, este tipo de conclusiones necesitarían de comprobaciones en series más amplias.

En cuanto a la quimioterapia, fue más comúnmente usada en los estudios START A y B, donde sobre todo se usaron esquemas con antraciclinas. Por ello, es razonable considerar su uso con dicha droga. Sin embargo, los taxanos no se usaron con frecuencia (n=28). Dado que la administración de RT con fraccionamiento clásico se realizar tras la administración de los taxanos, parece razonable considerar estos esquemas hipofraccionados siempre y cuando sean administrados 2 o 3 semanas tras la quimioterapia.

Aunque la mayoría de las pacientes fueron tratadas tras cirugía conservadora, 500 pacientes fueron tratados tras mastectomía, sugiriendo que el hipofraccionamiento puede ser razonable en ambas situaciones.

Con respecto al tamaño de la mama, si bien el grupo canadiense excluyó a mamas mayores de 25 cm. de contorno, por prever un peor resultado cosmético tal y como ocurre con el fraccionamiento estándard, los estudios START A y B no las excluyen, no

encontrando por ello un peor resultado cosmético. No obstante, recomiendan no sobrepasar el 5% de la dosis prescrita.

Referente a la aplicación de un boost, si bien el grupo canadiense no lo realizó, si se hizo en ambos START A y B, de forma secuencial, no objetivándose por ello mayor toxicidad.

Con respecto a la RT hipofraccionada sobre áreas nodales, siempre ha suscitado preocupación en cuanto al posible riesgo de plexopatía braquial. En este sentido, tenemos la experiencia de los grupos START A y B, constatándose un caso de plexopatía en el START A (con el esquema 41.6 Gy). Sin embargo, no se observaron casos de este tipo en el grupo de 39 Gy, ni con el esquema de 40 Gy en el START B. Hay que precisar, no obstante, que el número de pacientes irradiadas en dicha zona fue escaso (n= 278) y que un seguimiento de 5 años puede ser considerado limitado. No obstante, en la actualización del 2011 no se ha comunicado ningún nuevo dato relevante (Darby et al. 2011). Tampoco se ha documentado en ningún caso el riesgo de linfedema.

Una cuestión importante a destacar en estos estudios, es que aportan información acerca de la dosis y de la aceleración con distintos tipos de hipofraccionamiento. Así, en el estudio START A se usaron dos dosis diferentes de hipofraccionamiento (39 Gy frente a 41.6 Gy) pareciendo ser la de 39 Gy menos eficaz en la prevención de RL y mejor en cuanto a la toxicidad cutánea. Esto aporta una información muy valiosa acerca de la importancia de cualquier incremento de dosis, por mínima que sea, en la dosis total, cuando se administran tratamiento hipofraccionados.

El tipo de diseño de los distintos estudios nos permite comparar el hipofraccionamiento acelerado (canadiense y START B) frente al hipofraccionamiento no acelerado (START A), sugiriéndonos que la RT acelerada parece ser mas efectiva (resultados de START B frente a START A). No obstante, este aspecto no está claro del todo, ya que el esquema canadiense no encuentra prácticamente diferencia con respecto al tratamiento estándard. Aún así, parece existir una clara preferencia con respecto al tratamiento hipofraccionado acelerado. En general, los resultados de estos estudios obligan a reconsiderar seriamente el

uso de estos esquemas (42.5 Gy en 16 ff durante 21 días, 41.6 en 13 ff durante 25 días, 40 Gy en 15 ff durante 21 días) debido a sus ventajas prácticas y radiobiológicas. Acortar la duración del tratamiento permite una interrupción más corta de las actividades diarias y permite pasar menos tiempo lejos del hogar y de la familia. A su vez, libera el tiempo de maquinaria en los Servicio de Oncología Radioterápica, pudiendo reducirse con ello las listas de espera, consiguiendo con ello una mayor eficiencia de los recursos disponibles, lo que a su vez implica un mayor ahorro económico. En este sentido, los análisis económicos realizados han confirmado que el hipofraccionamiento es uno de los mejores métodos coste/efectividad tras la cirugía conservadora (Suh et al. 2005).

Los datos obtenidos de estos estudios apoyan la actual creencia del bajo α/β para el caso particular del cáncer de mama, que sería similar al de tejidos normales de respuesta tardía. Esta información es de gran trascendencia para la búsqueda de nuevos esquemas de hipofraccionamiento que permitan incrementar sus posibles aplicaciones. Lo que aún se desconoce es cómo y dónde está el límite de la optimización de la RT adyuvante en esta patología.

Sin duda alguna, el desarrollo de las nuevas técnicas radiológicas puedan incrementar las potenciales aplicaciones de estos esquemas alternativos. El estudio FAST randomizó mujeres con cáncer de mama a una fracción semanal de RT durante 5 semanas para recibir 30 Gy o 28.5 Gy frente al fraccionamiento estándard (Brunt et al. 2009; Agrawal et al. 2011). Los resultados preliminares obtenidos tras una mediana de seguimiento de 3 años, informan que con respecto a los efectos adversos, el esquema de 28.5 Gy es comparable al de 50 Gy y significativamente más leve que el de 30 Gy.

Actualmente está en período de reclutamiento un estudio fase III que intenta comparar la efectividad y seguridad de dos esquemas basados en 5 fracciones durante una semana frente al esquema de 40.05 Gy en 15 ff (Estudio FAST-FORWARD, ISRCTN 19906132). El ensayo incluirá pacientes con cáncer de mama infiltrante en estadíos iniciales (T_1-T_3, N_{0-1}) que han sido sometidas a cirugía conservadora o mastectomía, con tumor primario resecado microscópicamente de forma completa. Se excluyen pacientes con antecedentes

de cáncer en cualquier otra localización (salvo Ca basocelulares y CIN de cervix), pacientes con reconstrucción mamaria con implantes, quimioterapia concurrente o si requieren irradiación de cadenas ganglionares. Aquellas pacientes que requieran boost se les administrarán de forma secuencial (10-16 Gy a 2 Gy/f).

Los dos esquemas a comparar frente al grupo control (40.05 Gy, 15 ff) son 27 Gy en 5 ff de 5.4 Gy / f durante una semana y 26 Gy en 5 ff de 5.2 Gy / f durante una semana. El principal objetivo del estudio es el control local tumoral y en segundo lugar, los efectos agudos y crónicos. También se valorará la presencia de tumores contralaterales, el control regional, a distancia y la supervivencia. Sin duda alguna, los resultados de estos estudios nos permitirán seguir conociendo las posibles aplicaciones del hipofraccionamiento.

3.4. Irradiación parcial de la mama

Se trata de una forma localizada de radioterapia que puede ser administrada de diferentes maneras, constituyendo en algunos casos la máxima expresión de aceleración del tratamiento en esta patología.

Dentro de estas técnicas se encuentran la braquiterapia intersticial, la braquiterapia endocavitaria (Mammosite ®), la RT intraoperatoria con electrones (IORT) o con fotones de 50 KV (Targit) y la RT externa. Destacar la radioterapia intraoperatoria (RIO) por constituir la máxima expresión de la aceleración, ya que administra una dosis única de irradiación durante el acto quirúrgico de resección del tumor. Existe un estudio fase III de no inferioridad comparando RIO (Targit) con RT externa convencional a toda la mama. Con un seguimiento de 5 años, el riesgo de RL entre los dos grupos randomizados permanece dentro del margen de no inferioridad preestablecido. El estudio ELIOT, fase III de equivalencia, compara la RIO con electrones frente RT externa estándar, observando que las tasas de RL a 5 años se encuentran dentro del margen de equivalencia preestablecido, si bien las RL en el grupo a estudio fueron significativamente mayores.

Actualmente la irradiación parcial de la mama se contempla en forma de ensayo dirigido a un grupo seleccionado de pacientes (no hay que olvidar que la equivalencia de la cirugía conservadora frente a la mastectomía está basada en la irradiación completa de la mama).

A pesar de ello, cada vez es más frecuente su uso fuera de los mismos. Así, el número de estudios randomizados y de series únicas o multinstitucionales documentando la eficacia de varias modalidades de dicha irradiación parcial (sobre todo irradiación intersticial con excelentes resultados a 10 años), han ido en aumento en los últimos años.

El panel de expertos de la sociedad americana de RT (ASTRO) ha establecido tres grupos de pacientes de cara a la administración de este tipo de tratamiento fuera del ámbito del ensayo (Shah et al. 2013):

1) pacientes en las que sería apropiado realizar la irradiación parcial fuera de ensayo
2) pacientes en las que se podría realizar con precaución
3) pacientes en las que no sería apropiado

Recomendaciones similares han sido publicadas por otros grupos como la Sociedad Americana de Braquiterapia, la Sociedad Americana de Cirujanos de la Mama y el Grupo Europeo de Braquiterapia.

Con cualquiera de estas técnicas se consiguen las ventajas del hipofraccionamiento acelerado, pero a pesar de ellas hay que esperar a los resultados de los estudios aleatorizados en curso para poderlas implantar de forma segura.

Existe, por tanto, un interés creciente en los esquemas hipofraccionados acelerados y, si bien los resultados observados en los grandes estudios fase III son perfectamente superponibles en cuanto a control local y supervivencia al fraccionamiento estándard en estadios iniciales, se sigue observando una falta de aceptación mayoritaria, condicionada sin duda alguna por el miedo a las complicaciones tardías, principalmente cardiacas, pulmonares y sobre del plexo braquial, así como por complicaciones cosméticas. Si dicha preocupación ha sido una constante con el fraccionamiento estándard, es comprensible que se acreciente con los fraccionamientos alternativos.

3.5. Riesgos de complicaciones cardiovasculares derivadas del uso de esquema hipofraccionados de radioterapia

Este ha sido un aspecto ampliamente estudiado en los últimos años. Dentro de los meta-análisis que estudian dicho aspecto caben destacar el de Cuzick y los del grupo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG, 2000-2005).

En 1987, Cuzick y colaboradores publicaron un trabajo que incluía 10 estudios aleatorizados de RT postmastectomía frente a cirugía exclusiva, iniciados todos antes de 1975 (Cuzick et al. 1987). El total de la serie era de más de 100.000 mujeres y, concluyeron que, tras un seguimiento mayor a 10 años, parecía existir un aumento de la mortalidad en las pacientes que recibían RT, si bien las diferencias no eran significativas debido principalmente a 4 estudios más recientes que empleaban técnicas más modernas y que encontraban un beneficio claro en la supervivencia a largo plazo entre las pacientes tratadas con RT postmastectomía.

Los meta-análisis del EBCTCG de los años 2000 y 2005, que estudiaban el impacto de la RT en la mortalidad por Ca mama y la mortalidad por otras causas a 10 y 20 años (EBCTCG 2000; Clarke et al. 2005), ponían de manifiesto que, si bien la RT tras cirugía disminuía la tasa de mortalidad cáncer especifica en un 13%, ésta tenía como efecto marginal el aumento de la tasa de mortalidad anual por otras causas hasta un 21%, debiéndose fundamentalmente a causas vasculares (ratio 1:3 comparado con las pacientes que no recibían RT). Estos resultados fueron corroborados posteriormente con periodos de seguimiento más largos (Clarke et al. 2005). Es importante destacar que la mayoría de los estudios incluían, además de pared torácica o mama, las áreas ganglionares e incluso la cadena mamaria interna.

Paralelamente, en el año 2000, Van de Steene y colaboradores publicaron los resultados de un análisis realizado sobre los datos del EBCTCG, identificando tres factores que caracterizaban a los estudios que establecían un beneficio de la RT postcirugía (Van de Steene et al. 2000). Los factores eran los siguientes:

- el año de inicio del estudio: mejores resultados para los iniciados después de 1980

- número de pacientes incluidos en el estudio: número mayor de 600 pacientes conllevaba mejores resultados
- dosis/fracción: los fraccionamientos considerados seguros entre 1.8 Gy y 2.5 Gy por día, se asociaban con una mejora de la supervivencia sin implicar un aumento en la toxicidad.

En una revisión sistemática de ensayos aleatorizados publicados entre 1994 y 2001, Rutquist y colaboradores analizaron 42 estudios que utilizaban técnicas más modernas (Rutqvist et al. 2003). Concluyeron que la RT adyuvante tras mastectomía o cirugía conservadora disminuía la incidencia de RL, aumentaba la SLE y la SCE, pero sin un evidente beneficio en la SG debido fundamentalmente a la mayor aparición de fenómenos cardiovasculares. Hay que añadir que 3 de los 4 estudios que inciden concretamente en la toxicidad cardiovascular, no observaban ninguna diferencia entre las pacientes irradiadas sobre mama derecha o izquierda.

En un intento de valorar la influencia de la quimioterapia asociada a la RT en el desarrollo de toxicidad cardiaca a largo plazo, Valagussa analizó la toxicidad en 1045 mujeres con Ca de mama ST I /II /III provenientes de tres estudios diferentes que utilizaban cirugía conservadora + RT ± QT (incluyendo o no el empleo de antraciclinas) (Valagussa et al. 1994). Se observó un aumento de la toxicidad cardiaca en los esquemas concomitantes con antraciclinas y RT.

En la misma línea, Shapiro y col. demostraron que el riesgo de toxicidad cardiaca aumentaba significativamente en aquellas mujeres que recibieron radioterapia sobre la mama izquierda y/o cadena mamaria interna, y que asociaban dosis acumuladas de antraciclinas iguales o mayores a 450 mg/m^2 (Shapiro et al. 1998).

En resumen, lo prioritario es proteger el corazón al máximo de cualquier dosis de radiación, independientemente del esquema de radioterapia utilizado, ya que no parece existir un límite inferior de seguridad. Parece existir un incremento lineal entre la dosis

media recibida y la tasa de eventos coronarios, siendo de un 7.4% por Gy, sin que haya una dosis umbral (Darby et al. 2013).

Respecto a la toxicidad pulmonar con estos esquemas, es preciso matizar que las dosis de RT administradas con los campos tangenciales exceden los límites de tolerancia con cualquier esquema de RT que usemos, siendo inusual que los pacientes desarrollen neumonitis clínicas o fibrosis post RT (Rancati et al. 2007).

En relación a la plexopatía braquial, tras la irradiación de axila y/o fosa supraclavicular, no se objetiva dicha complicación en ninguno de los 82 pacientes tratados con el esquema de 40 Gy en 15 fracciones (START B) tras una mediana de seguimiento de 10 años. El esquema es equivalente a 47 Gy en 2 ff si el α / β para el plexo braquial es de 2, o de 49 Gy en 2 ff si el α / β del tejido es de 1.

En general, se puede decir que si las técnicas de RT utilizadas para administrar los fraccionamientos estándard (50 Gy en 25 ff) son seguras, no habría que esperar un exceso de riesgo después de utilizar 40 Gy en 15 ff, usando la misma posición, disposición de campos, dosimetría y punto de referencia (Yarnold et al. 2011).

4. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA Y LA CIRUGÍA CONSERVADORA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

El beneficio de la RT loco-regional adyuvante tras cirugía conservadora en estadios iniciales del cáncer de mama ha quedado ampliamente demostrado a lo largo de las últimas décadas.

Por su parte, el papel de la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) inoperable está sólidamente establecido. Si la paciente responde a la QTNA, se realizará una cirugía conservadora o radical y a continuación la RT locorregional. En las dos últimas décadas hemos visto además como la QTNA se ha ido incorporando al tratamiento de Ca de mama en estadíos más iniciales, con el objetivo de disminuir el tamaño de tumores grandes o localmente avanzados resecables, o bien para valorar una posible mejoría en los resultados obtenidos con la QT adyuvante.

Toda la evidencia disponible hasta la fecha acerca de la eficacia de la RT en cuanto al control local, supervivencia causa específica y SG está basada en ensayos en donde su indicación fue establecida a partir de los factores patológicos del tumor primario y de los ganglios regionales, no alterados por la QTNA. Hoy por hoy, las pacientes tratadas con QTNA más cirugía conservadora (CC) deberán recibir siempre RT adyuvante a la cirugía, puesto que hasta la fecha no se conoce ningún tipo de paciente en la que se pueda prescindir con seguridad del tratamiento con RT. Es más, incluso en pacientes con respuesta patológica completa tras QTNA y mastectomía, se ha detectado un 19% de RL si se obvia la RT adyuvante (Buchholz et al. 2002). Asimismo, tampoco parece conveniente eliminar del tratamiento local la resección del lecho del tumor primario después de una respuesta clínica completa a la QTNA, dado que el riesgo de RL parece incrementarse cuando el tratamiento es realizado solo con RT (Xing et al. 2006). Según la experiencia del MD Anderson Cancer Center (Houston, EEUU), las pacientes con más riesgo de RL y regional tras QTNA, CC y RT adyuvante, son las que presentan ganglios positivos

inicialmente (N_2-N_3) y las que tras QTNA presentan tumores residuales > 2 cm, multifocales o con invasión linfovascular (Chen et al. 2004).

Para la utilización de QTNA en pacientes con Ca mama, es necesario realizar marcaje del tumor primario con clips metálicos para guiar posteriormente los tratamientos quirúrgicos y la RT, ya que un alto porcentaje de pacientes presentarán respuesta clínica completa (36% y 63% para tratamientos con antraciclinas más taxanos en los ensayos clínicos NSABP-B18 y B-27, respectivamente) y debido, además, al heterogéneo patrón de respuesta a la quimioterapia (Fisher et al. 1997; Rastogi et al. 2008). En un estudio del MD Anderson Cancer Center publicado hace unos años, la omisión de clips sobre el tumor primario previo a la QTNA conllevó una disminución del control local del 91.7% frente al 98.6% observado si el clip no se omitía (p=0.02) (Oh et al. 2007).

Si el marcaje del tumor primario previo a la QTNA es esencial, no es menos trascendente la valoración previa del estado ganglionar. En los últimos años, se están generalizando las técnicas de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) como alternativa a la linfadenectomía, con el fin de disminuir los efectos secundarios de la misma. Las pacientes tratadas con QTNA presentan una tasa de respuesta completa en ganglios previamente afectos que puede llegar al 25% (McCready et al. 1989). Esta respuesta nos puede llevar a una infravaloración del estado axilar, llevándonos a cuestionarnos la necesidad de irradiación nodal en un paciente con ganglios inicialmente afectos, lo que podría condicionar profundamente el pronóstico de este tipo de pacientes. Por ello, a las pacientes con ganglios clínicamente negativos, habitualmente se les realiza inicialmente la BSGC y, si el resultado es negativo, no se realizará vaciamiento axilar en el tiempo quirúrgico de resección del tumor primario. Si por el contrario la BSGC resultara positiva, se procedería a realizar QTNA y, en el momento de la cirugía del tumor primario, se realizaria vaciamiento axilar de los niveles axilares I y II. En el caso de no realizarse BSGC pre QT, una vez finalizada la QT de inducción, en el momento de la resección del tumor primario, se completaría el tratamiento locoregional mediante un vaciamiento axilar (niveles I-II) o realizándose BSGC (postQT). Se sabe que la posibilidad de negativización ganglionar en algunos estudios llega al 23% (Kuerer et al. 1999), por lo que se realizará en

estas pacientes un vaciamiento axilar en el caso de que resultara positivo algún ganglio centinela (Xing et al. 2006). A las pacientes con ganglios clínicamente positivos confirmados por citología o histología se les realizará su tratamiento de inducción con QT y, tras el mismo, se les realizará un vaciamiento axilar en el acto quirúrgico del tumor primario.

La RT regional de las pacientes tratadas mediante CC se lleva a cabo en función de la extensión inicial de la enfermedad y de los hallazgos patológicos de la pieza quirúrgica.

En cuanto al papel de la QTNA en estadios más iniciales planteada como posible mejora frente a los resultados de la quimioterapia adyuvante, hay que destacar que no ha resultado mejor en cuanto a la supervivencia ni en la tasa de metástasis a distancia según los ensayos fase III publicados (Fisher et al. 1997; Wolmark et al. 2001). Sin embargo, el porcentaje de tratamiento conservador de la mama es mucho mayor en el brazo de QTNA. Dentro de los estudios fase III que comparan el papel de la QTNA frente a la QT adyuvante destacan:

NSABP B18: incluyó 1.523 pacientes con Ca de mama operable que recibieron 4 ciclos de ciclofosfamida-doxorrubicina (AC) antes o después del tratamiento quirúrgico. En el análisis a 9 años, no se detectaron diferencias significativas entre las pacientes tratadas con QTNA y las tratadas con QT adyuvante, ni en la SG (69% frente 70% p=0.8) ni en la SLE (55% frente a 53% p=0.5) (Fisher et al. 1997; Wolmark et al. 2001). Las pacientes tratadas con QTNA se beneficiaron de un abordaje conservador con más frecuencia que las pacientes asignadas al brazo de QT adyuvante, gracias a las buenas respuestas obtenidas localmente. En cuanto a las RL, fueron más frecuentes en el grupo de QTNA que en el de QT adyuvante (10.7% frente al 7.6%) aunque sin significación estadística.

EORTC: en este caso, las pacientes tratadas con QTNA presentaron una supervivencia absoluta del 82% frente al 84% observado entre las pacientes tratadas con QT adyuvante (p=0.38) (van der Hage et al. 2001). La supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue del 65% y el 70%, respectivamente (p= 0.27). El porcentaje de respuesta

completa fue del 6.6%, el de respuestas parciales de 42.3%, un 39.7% permanecieron estables y un 1.4% progresaron en su enfermedad.

El meta-análisis publicado por Mauri y colaboradores analizó 9 estudios radomizados con un total de 3.964 pacientes y concluyeron que el tratamiento con QTNA era similar al de QT Adyuvante (QTA) en términos de supervivencia y progresión de la enfermedad (Mauri et al. 2005). Sin embargo, se detectaron diferencias significativas en el riesgo de RL entre las pacientes tratadas con QTNA frente a las del grupo QTA, si bien estas diferencias desparecieron cuando se excluyeron del análisis a las pacientes tratadas solo con RT después de una respuesta completa a la QTNA. En 44 de estas pacientes se detectaron 20 recidivas locales, frente a ninguna en las 44 pacientes intervenidas quirúrgicamente y después irradiadas (Mauriac et al. 1999). Como defensa a este abordaje se ha reseñado su utilidad como factor pronóstico, y su valor para tratar in vivo la eficacia de esquemas de quimioterapia u hormonoterapia o la actividad de nuevas drogas. Sin embargo, su utilidad como factor predictivo de la eficacia terapéutica para adecuar los fármacos en tiempo real a la respuesta tumoral ha quedado cuestionado dados los resultados de dos estudios fase III que demuestran que el cambio de citostáticos, basados en una pobre respuesta clínica, no mejora la tasa definitiva de respuestas patológicas (von Minckwitz et al. 2008).

5. SUBTIPOS MOLECULARES EN EL CÁNCER DE MAMA

Como ya ha quedado reflejado, la radioterapia reduce el riesgo de RL del Ca de mama con el consiguiente aumento de la SLE, la SCE y la SA (EBCTCG 2000; Clarke et al. 2005; Darby et al. 2011). En las últimas décadas, hemos asistido a un incremento del control local (CL) de la enfermedad gracias a los avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas.

Los tradicionales factores de riesgos clínico patológicos (estado de los márgenes quirúrgicos tras resección, edad al diagnóstico, afectación ganglionar axilar, tamaño tumoral y grado histológico) desempeñan un papel crucial en la estimación del riesgo de RL. En un intento de sistematizar dicha información, se han creado nomogramas informáticos que calculan el riesgo de RL, facilitándonos la toma de decisiones en cuanto a las distintas opciones de terapéuticas. Dos de los nomogramas más usados son el Adjuvant (Ravdin et al. 2001) y el IBTR (Sanghani et al. 2010). Sin embargo, pese a esta importante información, existe una limitada capacidad a la hora de hacer una estimación segura del riesgo de RL y esto es reflejo, sin duda alguna, de la importante heterogeneidad de este tipo de cáncer, caracterizado por englobar numerosas entidades con características biológicas y comportamientos clínicos muy diferentes entre sí (Weigelt et al. 2009; Weigelt and Reis-Filho 2009). Por lo tanto, resultan necesarios otros tipos de marcadores pronósticos y predictivos que nos orienten a la toma de decisiones en los estadios iniciales de esta enfermedad.

Esta necesidad ha contribuido, en las dos últimas décadas, a un importante incremento del número de estudios moleculares y génicos que han identificado marcadores moleculares ligados a la recurrencia local y/o recurrencia a distancia, lo que nos ha llevado a incluir factores pronósticos moleculares asociados a diferentes resultados clínicos, así como factores predictivos que sean capaces de identificar subgrupos de pacientes con distintos beneficios a los diferentes tratamientos. Este importante avance en las últimas décadas en

el conocimiento del perfil molecular del cáncer de mama, nos ha llevado a la concepción de la individualidad de cada tipo de tumor y a la necesidad de una terapia personalizada.

5.1. Fenotipos moleculares

Los primeros trabajos a nivel molecular en el Ca de mama se realizaron durante los años 1960 y 1970, con la identificación y caracterización de los receptores de estrógeno y progesterona en las células tumorales. Esto dio lugar al desarrollo de terapias antiestrogénicas y a la subdivisión entre los tumores respondedores o no a dicho tratamiento antiestrogénico (Fisher et al. 1983).
Más tarde, en los años 80, se descubrió que la amplificación del gen HER2/NEU tenía lugar en un porcentaje de un 25-30% de los tumores de mama, hecho que además era capaz de predecir peores resultados clínicos (Slamon et al. 1987). Al igual que en el caso de los receptores hormonales, esto dio paso al desarrollo de nuevas terapias con un gran impacto en los resultados clínicos en este tipo de pacientes (Piccart-Gebhart et al. 2005; Romond et al. 2005).

En el año 2000, el grupo de Perou publicó el primer trabajo clasificando el cáncer de mama en subtipos intrínsecos, basados en perfil de expresión génica (Perou et al. 2000). Esta nueva clasificación, posteriormente validada por otros grupos independientes, se basó en un análisis no supervisado que permite la agrupación de los tumores en función de patrones de expresión génica, sin tener en cuenta variables clínicas o de pronóstico. Este análisis, por tanto, clasifica a los tumores en virtud de sus características biológicas, aportando gran información acerca de las diferencias moleculares entre los distintos subgrupos. De esta manera se definieron cuatro subtipos moleculares: luminal, Her 2, basal like y normal breast. Estudios adicionales con cohortes más amplias de pacientes mostraron, más tarde, que el subgrupo luminal podía dividirse a su vez en dos grupos, luminal A y B, y que los distintos subtipos moleculares presentaban a su vez una amplia diversidad fenotípica en cuanto a resultados clínicos, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia absoluta (Sorlie et al. 2001).

5.2. Descripcion de los distintos subtipos moleculares

LUMINAL A: es el subtipo más frecuente con una frecuencia del 50-60% de los casos, y es además el que presenta un mejor pronóstico. Se caracteriza por la expresión de genes activados por el receptor estrogénico como factor de transcripción, que se encuentran expresados en el epitelio de la luz de los ductos mamarios (células luminales). Presentan además una baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular (Perou et al. 2000; Sorlie et al. 2001).

Su perfil inmunohistoquímico (IHQ) se caracteriza por la expresión intensa de receptores de estrógeno y de progesterona, expresión de BCL-2 y citoqueratinas CK8/18, así como un bajo índice proliferativo (medido mediante ki67) y un bajo grado histológico.
Es el de mejor pronóstico, con la menor tasa de recaídas y mayor SLE de los todos los subtipos (Kennecke et al. 2010).

En cuanto a las recaídas a distancia, tienen un mayor índice de metástasis óseas y curiosamente pleurales, aunque tienen un menor porcentaje en otras localizaciones (SNC, hígado y pulmón) (Smid et al. 2008).

El tratamiento de este grupo de pacientes se basa principalmente en hormonoterapia, dado el importante papel que tiene para este subtipo molecular la sobreexpresión del receptor de estrógenos, bien mediante la administración de tamoxifeno en las premenopáusicas o inhibidores de la aromatasa en pacientes postmenopáusicas. Destacar, además, la escasa respuesta en este subgrupo a los tratamientos con quimioterapia.

LUMINAL B: representa entre el 10 y el 20% de todos los cánceres de mama. Se caracteriza por tener un fenotipo más agresivo que el Luminal A, con un mayor índice de proliferación y mayor grado histológico, lo que se asocia a un peor pronóstico.
La principal diferencia biológica respecto al subtipo Luminal A es un incremento de la expresión de genes relacionados con la proliferación celular, tales como el Ki67 y ciclina D1, los cuales a menudo también expresan EGFR y Her2.

En cuanto a su perfil IHQ, se caracteriza por presentar mayor nivel de Ki 67, sirviendo para diferenciarlo del Luminal A. Así, el tipo Luminal A es definido con ER +/ Her 2 – y bajo Ki 67, mientras que el Luminal B se define en dos subgrupos a su vez: RE + / Her 2 – y Ki 67 alto o bien RE + / Her 2 +. Aunque ambos subtipos presentan características distintas, un meta-análisis publicado en 2008 sugiere que ambos pertenecen a una entidad continua y que, su separación en distintos subtipos en función del grado de proliferación, puede ser arbitraria (Wirapati et al. 2008).

El modelo de recaída a distancia también difiere con respecto al Luminal A. Si bien sigue siendo el hueso el lugar más frecuente para la metástasis, hay un mayor porcentaje de recurrencias en pulmón, pleura y menor en hígado (Smid et al. 2008).

Por lo tanto, este subtipo presenta un peor pronóstico con respecto al Luminal A, a pesar del tratamiento con tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa. Si bien responden mejor al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en comparación a los luminales A (17 vs. 7 %, respectivamente), dicha respuesta es claramente inferior al compararlo con las tasas de respuestas patológicas completas de otros subtipos, como los subtipos Her2 sobreexpresado y basal like (con un 36 y 43 %, respectivamente) (Parker et al. 2009a).

HER 2 +: clínicamente representa el 15-20% de todos los Ca de mama. Muestra expresión aumentada del gen Her 2 así como de otros genes asociados a la vía de señalización de este receptor de membrana y al amplicón Her-2 localizado en el cromosoma 17q12. Presentan sobre-expresión de genes relacionados con la proliferación celular. Aunque este subtipo no expresa genes del cluster basal-like, pueden presentar una baja expresión de genes luminales.

Desde el punto de vista IHQ, son tumores con sobreexpresión de Her 2, ausencia de expresión de receptores hormonales, elevada expresión de ki67 y p53 mutado en un alto porcentaje.

Es importante destacar que no se correlacionan totalmente con su subtipo intrínseco, ya que aunque el 70-80% de ellos, por expresión génica, tienen la proteína sobreexpresada por IHQ o el gen amplificado, no todos los Her2 amplificados pertenecen al grupo

intrínseco Her2 (por microarray). Hay que tener en cuenta que existe un porcentaje de tumores Her 2+ con RE + que pertenecen al subtipo Luminal B (Rouzier et al. 2005; Parker et al. 2009b). Por lo expuesto anteriormente, este subtipo ha sido dividido posteriormente dentro de tres subgrupos con diferentes pronósticos (Staff et al, 2010).

En cuanto a su patrón de recaída a distancia, tienden a dar metástasis en hígado y SNC. Se piensa que su predilección por el SNC sea debida a la incapacidad del trastuzumab (inhibor específico de Her 2) a atravesar la barrera hematoencefálica o simplemente por su distinto fenotipo biológico.

Aunque de forma global se caracteriza por su pobre pronóstico, en las últimas décadas, gracias a la incorporación de terapias con anticuerpos monoclanes específicos frente a Her2 (Trastuzumab®), se ha producido un aumento en la supervivencia tanto en estadios iniciales como avanzados. Este subtipo, como ya se refirió anteriormente, presenta una alta tasa de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (Parker et al. 2009b).

BASAL LIKE: representa el 10-25% de todos los tumores, y suponen el 50-75% de los tumores triple negativos. Expresan genes característicos de las células mioepiteliales presentes en el tejido normal, tales como citoqueratinas de alto peso molecular (CK5, CK7), P-cadherina, caveolinas 1 y 2, CD44 y EGFR. Tambien expresan genes característicos del epitelio luminal (CK8, CK18 y KiT) solo que con niveles más bajos que en el caso de los subtipo luminales.

Desde el punto de vista IHQ, la característica relevante es que no expresa ninguno de los receptores principales del cáncer de mama, esto es, receptor de estrógeno, receptor de progesterona y Her2. Esto hace que en la práctica clínica hablemos indistintamente de los términos basal-like y triple negativo, si bien estas entidades no son equivalentes desde el punto de vista biológico. El basal-like, tal y como se señaló antes, representa el 50-75% de los tumores triple negativo, pero estos últimos pueden corresponder a cualquiera de los otros subtipos intrínsecos (Perou 2011). Se caracterizan además por una alta tasa de p53 mutada. En un intento de identificar correctamente a este subtipo por su perfil IHQ, se han

seleccionado cinco marcadores: receptor de estrógenos, receptor de progesterona, Her2, EGFR y CK5/6, con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 76% (Nielsen et al. 2004).
Los tumores que presentan mutaciones en la línea germinal del gen BRCA1, son localizados en este subgrupo en la clasificación por subtipos intrínsecos (Sorlie et al. 2003).

Clínicamente suelen asociarse a edades jóvenes, predominantemente en mujeres de origen africano, presentan un mayor tamaño al diagnóstico, un alto grado de diferenciación y mayor afectación ganglionar, aunque en cuanto a esta última aseveración hay discrepancias.
Presentan por tanto muy mal pronóstico, con una corta SLE pese a responde bien a la QT (Rouzier et al. 2005; Parker et al. 2009b).

NORMAL BREAST: representa el 5-10% de todos los cánceres. Están poco caracterizados y han sido agrupados en la clasificación de subtipos intrínsecos junto a los fibroadenomas y el tejido de mama normal. Expresan genes característicos del tejido adiposo. Su pronóstico es intermedio, entre Luminal y Basal Like.
Al no expresar RE, Her 2 ni RP, son también clasificados como TN, no considerándose Basal Like ya que tampoco expresan CK5 ni EGFR. Este tipo de tumor está aun poco caracterizado y su significado clínico sigue sin poder determinarse por falta de estudios debido a su escasa frecuencia (Pusztai et al. 2006; Correa Geyer and Reis-Filho 2009).
Algunos autores han dudado de su verdadera existencia, pensando que realmente podrían deberese a un artefacto por contaminación con tejido normal durante el microarrys (Peppercorn et al. 2008; Parker et al. 2009b).

Son tumores que suelen metastatizar a hueso e hígado, principalmente (Smid et al, 2008). Se caracterizan por no responder a los tratamientos con quimioterapia.

5.3. Nuevos subtipos moleculares

Posteriormente a esta clasificación inicial, se han añadido al menos tres subtipos moleculares adicionales al grupo de tumores con RE negativos.

CLAUDIN LOW: se caracteriza por presentar una baja expresión de genes relacionados con las uniones estrechas entre células (Claudin 3, 4, 7; Cingulina y Ocludina) y la adhesión intercelular (E-cadherina).

Este subgrupo se sitúa junto al subtipo Basal Like en la agrupación jerárquica, lo que sugiere que ambos comparten algunas características en cuanto a expresión génica, tales como la baja expresión de Her 2 y genes propios del cluster Luminal. A diferencia del Basal Like, expresa un grupo de 40 genes relacionados con la respuesta del sistema inmune, lo que indica una alta infiltración de estos tumores por células del sistema inmunológico (Parker et al. 2009b; Prat et al. 2010).

Presentan mal pronóstico porque, aunque tienen baja expression de genes relacionados con la proliferación celular (a diferencia de los subtipos Luminal B, Her 2 y Basal Like), se caracterizan por sobreexpresar un grupo de genes estrechamente ligados a la diferenciación mesenquimal y la transición epitelio-mesénquima. Estas características están relacionadas con la adquisición de un fenotipo de célula troncal cancerosa.

Desde el punto de vista de la IHQ, se caracterizan por ser TN, pero al igual que en los Basal Like, la concordancia entre la IHQ y los estudios de expresión génica no es del 100%, y alrededor de un 20% de tumores con bajo nivel de Claudina pueden presentar positividad para receptores hormonales. Este fenotipo presenta un mal pronóstico a largo plazo y una pobre respuesta a la QT.

APOCRINO: Se asemeja al subtipo HER 2-, pero a diferencia de éste, presenta activación de la señalización de receptores androgénicos (Farmer et al. 2005).

INTERFERON: Se caracteriza por tener una alta expresión de genes reguladores del interferón, incluyendo STAT 1. Son además HER 2- y tienen un alto índice de proliferación celular (Hu et al. 2006).

La adición de otros subtipos a la clasificación molecular inicial nos hace tomar conciencia de que nos encontramos ante un modelo de clasificación en desarrollo que se encuentra lejos de su fin. Por ello, no es de extrañar ver más de una lista de subtipos intrínsecos en los distintos trabajos publicados.

5.4. Otras clasificaciones (con carácter supervisado)

Es importante destacar que, a parte de la clasificación anteriormente referida (Perou et al. 2000), se han desarrollado otras basadas igualmente en el análisis de expresión génica, pero con carácter supervisado, es decir, se han diseñado partiendo de casos con pronóstico conocido, con la idea de crear un listado de genes cuya expresión permita diferenciar cualquier tumor en función de su pronóstico y, a su vez, permita orientar de forma específica las indicaciones del tratamiento sistémico. Dentro de estos análisis supervisados caben destacar por su uso clínico el Oncotype DX (Paik et al. 2004) y el Mammaprint (van de Vijver et al. 2002).

Otras firmas publicadas, aunque menos conocidas, son: wound-response model o modelo de cicatrización (Chang et al. 2005), el modelo de razón de dos genes (HOXB13:IL17R) (Ma et al. 2004) y la firma de los 76 genes de Rótterdam (Foekens et al. 2006).

ONCOTYPE DX: valora la recurrencia en función de la expresión de 21 genes. Fue desarrollada a través de la selección prospectiva de genes asociados a la aparición de metástasis a distancia en pacientes con ganglios negativos y RE positivo. Los primeros resultados informaron sobre el valor pronóstico significativo para la recurrencia a distancia y la SG independientemente de la edad de las pacientes y del tamaño tumoral. Es más, en estudios de validación realizados con pacientes con RE + y afectación ganglionar de 0 a 3 ganglios, también se mostró como predictor de metástasis a distancia incluso en mayor medida que los clásicos factores de riesgo clínico clínico-patológicos usados en el nomograma *After adjuvant* (Goldstein et al. 2008). Aunque este test génico fue diseñado como una herramienta pronóstica para cuantificar el riesgo de recurrencia a distancia en

pacientes N0 y RE+, un estudio más reciente reveló que también predice el beneficio de quimioterapia adyuvante (Paik et al. 2006), existiendo una interacción significativa entre la puntuación de la recurrencia y la quimioterapia adyuvante. De esta manera, las pacientes con un alto riesgo de recurrencia tuvieron un mayor beneficio en cuanto a la disminución de recurrencia a distancia, mientras que las pacientes con bajo riesgo de recurrencia tuvieron un mínimo beneficio con la quimioterapia.
La aplicación de este test en pacientes con ganglios positivos también ha sido valorada por el SWOG-8814, en pacientes postmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos. En este grupo de pacientes, la adición de quimioterapia (CAF) al tamoxifeno, parecía beneficiar a las pacientes con un alto riesgo de recurrencia (Albain et al. 2010).

Actualmente se está llevando a cabo un estudio randomizado multicéntrico (TAILORx), para valorar la eficacia de la terapia hormonal única frente a su asociación con quimioterapia en pacientes con un riesgo intermedio de recurrencia (Sparano and Paik 2008).

Con respecto a la asociación entre el perfil de expresión génica y la recurrencia local tras cirugía conservadora, es importante destacar que un estudio reciente ha valorado la relación de este test con el riesgo de recurrencia loco-regional (Mamounas et al. 2010), concluyendo que de forma similar a la asociación entre la puntuación de recurrencia (*score recurrence*) y el riesgo de recurrencia a distancia, existe una asociación significativa entre dicha puntuación y el riesgo de recurrencia loco-regional. Se han llevado a cabo otros estudios con distintas firmas génicas, pero de forma global, con los datos disponibles en la literatura actual, solo ONCOTYPE DX parece tener un valor adicional independiente a los ya establecidos factores clínicos de riesgo para la recurrencia local. No obstante, se necesitan estudios prospectivos de validación antes de aplicar los resultados de estos estudios a la toma de decisiones relativas al tratamiento local.

MAMMAPRINT: valora la recurrencia en función de 70 genes supervisados, de cara a poder predecir la aparición de metástasis a distancia e intentar marcar las directrices del

tratamiento con QT adyuvante en pacientes con estadios iniciales de Ca de mama. Esta técnica se realiza con microarrays de ADN.

Si bien en principio se diseñó sobre pacientes con ganglios negativos, estudios posteriores de validación incluyeron también pacientes con ganglios positivos, observándose una hazard ratio para metástasis a distancia de 5.9 en el grupo con la firma de peor pronóstico. Esta hazard ratio continuó siendo significativa tras el análisis realizado en base al estado ganglionar (van de Vijver et al. 2002).

En un estudio llevado a cabo por cinco centros europeos se constató que este test (realizado sobre pacientes con ganglios negativos) superó a los factores clínico-patológicos de riesgo estimados por el *Adjuvant software* en cuanto a la predicción, tanto de la SA como de la SLM (Buyse et al. 2006). Además, recientemente se ha visto que sigue siendo aplicable a la predicción de metástasis a distancia y supervivencia causa-específica (Mook et al. 2009).

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico randomizado multicéntrico, denominado MINDACT (*Microarray in Node Negative Disease may Avoid Chemotherapy*), conducido por el TRANSBIG, para validar de forma prospectiva el poder de predicción del Mammaprint en cuanto al beneficio de la quimioterapia adyuvante (Cardoso et al. 2008). Las pacientes con discordancias entre el riesgo referido por el *Adjuvant software* y Mammaprint son randomizadas a recibir quimioterapia en base a las recomendaciones según su riesgo clínico o genómico.

Ante la gran diversidad de plataformas basadas en el perfil de expresión génica, con apenas concordancia entre los distintos genes elegidos, se llevó a cabo un estudio comparativo entre 5 de las plataformas utilizadas en la actualidad (Oncotype DX, Mammaprint, *Wound Response Model,* Modelo de Razón de 2 genes y el de Subtipos Intrínsecos), sobre un total de 295 pacientes afectas de cáncer de mama. El estudio reveló que todos los modelos estudiados, a excepción del de Razón de 2 Genes, predecían la SLM y la SG en cada uno de los cuatro modelos, los grupos de peor pronóstico fueron los

esperados: en el de Subtipos Intrínsecos, los Basal-Like, Her2 y Luminal B; los de un perfil de peor pronóstico en la firma de 70 genes; los que presentaban una respuesta de cicatrización activada; y los de una alta puntuación de recurrencia en el Oncotype Dx. En el análisis mutivariante se vio además que los perfiles de expresión génica añadían más información pronóstica a los ya conocidos factores pronóstico clásicos, demostrando por tanto una correlación entre los distintos modelos de clasificación génica con respecto a la clasificación por riesgo (Fan et al. 2006).

Los principales factores limitantes del uso de estos modelos son, sin duda, el elevado coste económico y su dificultad técnica, ya que la mayoría precisan de muestras en fresco o congeladas. De aquí, el mayor uso del Oncotype DX, que utiliza ARN extraído del tejido parafinado, si bien este modelo tiene en su contra que clasifica a un porcentaje de tumores dentro de un subgrupo de riesgo intermedio, con la consiguiente duda para el oncólogo respecto al tratamiento óptimo. El estudio TAILORx podrá aclarar algo a este respecto (Sparano and Paik 2008). MAMAPRINT, actualmente, dispone también de la posibilidad de utilizar muestras parafinadas (Symphony).

Finalizando con estos sistemas de clasificación basados en el perfil génico, precisar que la clasificación por subtipos intrínsecos es la que más información aporta en cuanto a la biología molecular del cáncer de mama. Como ya hemos referido, agrupa a los tumores en cinco subtipos correlacionándose con su pronóstico. Además, es importante destacar las implicaciones derivadas de esta clasificación en cuanto al abordaje terapéutico, que han sido progresivamente aceptadas por algunos grupos internacionales. En concreto, en el Congreso Internacional de Expertos de ST Gallen (2011) se reconoció su utilidad en la toma de decisiones terapéuticas. El grupo de expertos aceptó que los distintos subtipos de cáncer de mama pueden ser designados, no solo con test genómicos con microarrays sino también, por aproximación a dicha clasificación utilizando técnicas IHQ. De esta manera, se establecieron 5 definiciones clínico-patológicas:

- Luminal A: RE+ y/o RP+, Her 2-, Ki67 <14%
- Luminal B Her 2 -: RE+ y/o RP+, Her 2-, Ki67≥14%
- Luminal B Her2+: RE+ y/o RP+, Her2+, Ki67≥14%

- Her2 sobreexpresado (no luminal): RE y RP-, Her2+
- TN: RE, RP y Her2 –

El panel recomendó estrategias terapéuticas para cada uno de los 5 subtipos clinico-patológicos. En resumen, se aceptó que el subtipo Luminal A, por su excelente respuesta generalmente solo requería hormonoterapia, así como algunos subtipos B. A un subgrupo de luminales B, así como para los Her2 y TN se recomienda la QT con adición de Trastuzumab en el caso de Her2+. No obstante, no todas las guías clínicas tienen incorporadas estas recomendaciones como tal. Así por ejemplo, aunque la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) realiza recomendaciones para estadios iniciales y avanzados basados en la expresión de los RE, RP y Her2, no lo hace por el reconocimiento intrínseco del subtipo molecular en si (NCCN, 2013).

5.5. Fenotipo molecular y recurrencia local

El significado pronóstico de los fenotipos moleculares con respecto a las recurrencias a distancia y SG está bien establecido en la literatura y han sido rápidamente incorporados en la toma de decisiones en el ámbito del tratamiento sistémico. Sin embargo, pese al cúmulo de datos sugiriendo similar significado pronóstico para las RL, la integración del fenotipo molecular dentro de la toma de decisiones del tratamiento local no está tan integrado en la práctica clínica diaria. Esto puede ser reflejo de ciertas incertidumbres observadas en los distintos trabajos con respecto a la correlación entre el riesgo de RL y el fenotipo molecular, así como a los resultados de ciertos estudios iniciales que no mostraron diferencias entre las recaidas locales y el fenotipo molecular.

Dentro de los trabajos realizados en donde no se encuentra correlación entre recaida local y fenotipo molecular hay que destacar los siguientes:

Haffty (2006): fue el primero y analizó de forma restrospectiva 482 mujeres tratadas con cirugía conservadora entre 1980 y 2003 con RE, RP y Her 2 disponibles (Haffty et al. 2006). Con un seguimiento medio de 7.9 años, las tasas de RL en los subtipos TN fue la

misma que en los grupos no TN (17%). Sin embargo, si informaron de diferencias en cuanto a la SL de recaida regional, siendo del 94% en los tumores TN y del 99% en los no TN (p=0.05) (Haffty et al. 2006). Los autores informaron de una relativa alta tasa de RL que pudiera ser reflejo de la utilización de tratamientos sistémicos menos agresivos realizados en los pacientes de la primera parte del periodo del estudio. Incluso también pudiera ser reflejo de la mayor frecuencia de la medida de marcadores inmunohistoquímicos realizada en las pacientes de alto riesgo también en el primer periodo del estudio. Esto explica a su vez la relativa alta proporción de tumores TN en el estudio (25% de la cohorte). Otra limitación del estudio es que la determinción del Her 2 por IHQ no fue confirmada con hibridación in situ de fluorescencia (FISH), lo cual puede contribuir a una pérdida de información valiosa y a clasificar tumores erróneamente. Cuando los tumores TN fueron comparados con cada subtipo molecular independientemente, se objetivó una elevada tasa de RL en el grupo no TN constituido por Her2 sobreexpresado, que como ya sabemos mostraba una alta tasa de RL antes de que estuviera disponible el Trastuzumab como tratamiento para este tipo de tumores (Nguyen et al. 2008; Millar et al. 2009; Voduc et al. 2010).

Dent (2007): revisaron una base de datos de 1.601 pacientes con cáncer invasivo de mama con RE, RP y Her2 conocidos, tratadas entre 1987 y 1997. La mayoría de los tumores eran palpables y aproximadamente la mitad eran N+. Se incluyeron, además, pacientes tratadas con CC y mastectomía. Con una mediana de seguimiento de 8.1 años no se encontraron diferencias significativas en la tasa de RL entre los tumores TN y el resto (13% vs. 12% p=0.77) (Dent et al. 2007). No obstante, si observaron un menor tiempo para la RL en los tumores TN (2.8 vs. 4.2 años, p=0.02). En este estudio tampoco se dispuso de la técnica FISH para confirmar la amplificación del Her 2, e igualmente obtuvieron una relativa alta tasa global de RL, reflejo de la mayor inclusión de estadíos avanzados en el primer perido del estudio. El grupo de tumores TN presentaba tumores más grande, mayor tasa de afectación ganglionar y además de esto, fueron potencialmente tratados con mastectomía y QT, lo cual puede ser motivo de confusión a la hora de comparar las RL.

Freedman (2009): se trata de otra revisión restrospectiva de una base de datos de 753 pacientes con cáncer de mama T1-2, tratados con CC, donde con un seguimiento medio de 5 años, no se encontró diferencia en la tasa de RL aislada en función subtipo molecular (Freedman et al. 2009). El total de RL regionales (incluyendo metástasis a distancia sincrónicas) fue mayor en el grupo de TN (5.3%) comparada con el grupo de tumores con receptores hormonales positivos (2.6%). Esto pone de manifiesto que las metástasis a distancia tienen un mayor riesgo para los TN y pueden disminuir de forma errónea la tasa de RL en estudios donde de forma rutinaria solo informan a cerca de la primera recurrencia. Al igual que Dent y col., se encontró un menor tiempo libre de recaida en el grupo de los TN.

Por otro lado, existe una amplia evidencia a favor de la correlación entre fenotipos moleculares y riesgo de RL. En este sentido destacan los siguientes trabajos:

Nguyen (2008): realizaron una revisión retrospectiva de 793 pacientes con cáncer infiltrante de mama, tratadas con cirugía conservadora entre 1998 y 2001 (Nguyen et al. 2008). Con un seguimiento medio de 70 meses, los autores comunicaron una tasa de RL a 5 años del 0.8% para el subtipo luminal A, del 1.5% para el Luminal B, del 8.4% para el Her2 sobreexpresado y del 7.1% para el TN. El análisis multivariante un aumento significativo de RL para los grupos TN y Her2 sobreexpresado (Nguyen et al. 2008).

Millar (2009): corroboraron los resultados del estudio anterior con una revisión prospectiva de 498 mujeres tratadas con cirugía conservadora. Con 84 meses de seguimiento, informaron de una tasa de RLR del 0.5% para el subtipo Luminal A, del 8.7% para el Luminal B, del 17.3% para el subgrupo basal, del 15.4% para el Her2 sobreexpresado y del 12.5% para tumores inclasificables (Millar et al. 2009). Sin embargo, las tasas de recurrencia tumoral ipsilateral no fueron estadísticamente diferentes por subtipos. La importancia de este estudio fue única porque, además de los RE, RP y Her2, utilizaron también EGFR y CK/6 en un intento de aproximarse más al subtipo Basal Like. Esta diferenciación separó el subtipo TN del Basal (EGFR+ y/o CK5/6+) y de los no clasificables (EGFR- y CK5/6-) (Millar et al. 2009).

Voduc (2010): usaron el mismo grupo de biomarcadores que en el estudio anterior con la adición de Ki67 y obtuviendo similares resultados (Voduc et al. 2010). Analizaron 2.985 pacientes tratadas entre 1986 y 1992. Con una mediana de seguimiento de 12 años, mostraron las mayores diferencias en relación con el subtipo molecular y la RL (8% para el subtipo Luminal A, 21% para el Her 2 sobreexpresado, 14% para el Basal Like) y en relación con la recurrencia loco-regional (3% para el Luminal A, 16% para el Her2 sobreexpresado y 14% para el Basal Like). Estos patrones se mantuvieron entre las pacientes tratadas con mastectomía (Voduc et al. 2010). Las pacientes con márgenes quirúrgicos positivos fueron excluidas, lo que probablemente implique una disminución global de las tasas de recaidas LR en comparación a otros estudios. Un hallazgo importante de este estudio fue que las RLR del subgrupo TN no clasificable fue similar a la del subtipo Luminal, por lo que el EGFR y CK5/6 parecían contribuir a la identificación de aquellos tumores TN con un mayor riesgo de RLR. Los TN con Ki67 elevado también presentaron mayor tasa de RLR (Voduc et al. 2010).

Billar (2010): realizaron una revisión restrospectiva de 1.061 pacientes tratadas entre 2000 y 2008. Con tan solo una mediana de seguimiento de 31 meses, mostraron una diferencia entre RLR y subtipo molecular de 1% para luminal A, 2.9% para Her2+ (Luminal B y Her2 sobreexpresado) y 5.7% para TN (p=0.001) (Billar et al. 2010). Las diferencias entre la RL y los distintos subtipos moleculares se hicieron extensibles también a los grupos tratados con mastectomía ± RT adyuvante.

En esta linea, Kindi y col., en un reanálisis del grupo danés del cáncer de mama usando RT postmastectomía (DBCG82b y DBCG82c), al clasificar a los tumores según su fenotipo molecular, mostró un incremento de recurrencias loco-regionales entre los subtipos Her2 sobreexpresado y triple negativo (Kyndi et al. 2008). Una de las críticas a este estudio es que, debido a su diseño retrospectivo, factores de confusión tales como el tratamiento sistémico, no fueron considerados, y supuestamente, los subtipos con receptores hormonales negativos serían más proclives a recibir quimioterapia (Nguyen et al. 2008).

Albert (2010): en un intento de abordar el problema anteriormente referido, Albert y colaboradores se limitaron a estudiar tumores T<1cm, con menor probabilidad de que recibieran QT (solo el 8% de la cohorte total). Incluyeron un total de 911 pacientes tratadas entre 1997 y 2002 (Albert et al. 2010). Con una mediana de seguimiento de 6 años, mostraron una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la RLR en función de estatus de los receptores hormonales:

RE-, 10.6% vs. RE+, 4.2% (p=0.016)

RE-, 2.9% vs. RP+, 4.2% (p=0.009)

Her2+, 17.5% vs. Her2-,3.9% (p=0.009)

También analizaron la tasa de RLR combinada con RH y Her2, siendo a 8 años del 3.5% para RH+, Her2- (Luminal A), 5.8% para RH-, Her2- (TN), 13.4% para RH+, Her2+ (Luminal B) y del 29.2% para RH-, Her2 + (Her2 sobreexpresado). En un análisis multivariante, RE/RP- y Her2+ fueron factores predictivos independientes de RLR. En otro análisis multivariante realizado tras excluir 61 pacientes que recibieron QT y eran RE/RP-, aún seguín manteniendo una correlación significativa con la RLR (p=0.005).

5.6. Papel de la RT sobre los distintos fenotipos moleculares

Pese a la falta de unanimidad de criterios en cuanto al fenotipo molecular y riesgo de recaída locorregional, parece observarse claramente, según la literatura existente al respecto, un menor riesgo para los fenotipos luminales en contraposición a los subgrupos triple negativos y Her2 sobreexpresados, tras haber sido tratados con cirugía conservadora /mastectomía seguido de RT adyuvante.

Con el objetivo de minimizar estas recaídas, se han llevado a cabo diferentes estrategias dirigidas de forma específica a cada grupo, como el uso del Trastuzumab en los tumores que sobreexpresan Her2, llegando a reducir la tasa de RLR aproximadamente a un 50%, como se ha visto en algunos estudios randomizados (Piccart-Gebhart et al. 2005; Romond

et al. 2005). La adición de Trastuzumab puede contribuir a reducir la diferencia en RL para el subtipo Her2 sobreexpresado.

En cuanto a los subtipos con receptores hormonales (RH) positivos, parece estar claro el consabido beneficio de la terapia antiestrogénica. Un meta-analisis del EBCTCG observó que, para pacientes con tumores RE+, el tratamiento con tamoxifeno adyuvante durante 5 años reducía la muerte cancer especifica anual en un 31%, independientemente del uso de QT, edad, RP, o de otras características dependientes del tumor (EBCTCG 2005), mientras que en el grupo de pacientes con RE- no se objetivó un beneficio significativo.

Hay que señalar que en los casos Luminal A con factores clínicos patológicos de peor pronostico, y en algunos Luminales B, se asociará además tratamiento con QT. El principal problema se plantea con el subtipo TN, para el que no existen dianas terapéuticas específicas para afrontar el sobre-riesgo de RLR. Este subtipo constituye hoy en día un auténtico reto en la práctica clínica. En la actualidad no se conoce el verdadero comportamiento biológico de este subtipo tumoral, por lo que resulta bastante difícil poder precisar como abordarlo. En este sentido, se han planteado dudas a cerca de una posible radioresistencia tras cirugía.

Movidos por dicha preocupación, el grupo de Kyndi analizó de forma restrospectiva un subgrupo de pacientes incluídas en el estudio danés de RT post mastectomía (DBCG 82b y 82c). (Kyndi et al. 2008). La muestra estaba constituida por 1.000 pacientes con características clínicas asociadas a un incremento del riesgo de RL (T>5c, invasión de piel o fascia pectoral o afectación ganglionar) tras mastectomía. Las pacientes premenopausicas (ensayo DBCG 82b) recibieron CMF (ciclofosfamida – metotrexato – 5-fluouracilo), mientras que las postmenopausicas (ensayo DBCG 82c) recibieron tamoxifeno. Todas fueron randomizadas a recibir o no RT postmastectomía. En todas las pacientes radiadas (pre o postmastectomía) hubo un beneficio en la SG (Overgaard et al. 1997; Overgaard et al. 1999). Los receptores hormonales y Her2 no se conocían en el estudio inicial de Overgaard y col., por lo que Kyndi y col. (2008), realizaron un análisis de dichos receptores (microarrays), con el fin de relacionar los resultados previos con el

subtipo molecular (Kyndi et al. 2008). Se objetiva un efecto beneficioso de la RT, estadísticamente significativo, en todos los subgrupos moleculares analizados, excepto en el subgrupo de Her-2 sobreexpresado. Esta ventaja es superior entre los RE+/RP+ vs RE-/RP- (p=0.003 vs 0.04). La repercusión en la supervivencia global a 15 años sólo alcanza significación estadística en el subgrupo molecular Luminal A.

En contra de este estudio, se ha argumentado la falta de poder estadístico para poder encontrar un beneficio significativo en la SG en el grupo de tumores "no Luminal A" (que recibieron RT postmastectomía) debido al escaso número de pacientes. Otra explicación para la pérdida de beneficio en la SG entre los TN fue el uso de una QT subóptima. Las mujeres que participaron en estos ensayos contaban con un alto riesgo de poseer micrometástasis en el momento del diagnóstico y, por tanto, la terapia sistémica era un elemento esencial de cara a conseguir un aumento en la SG. Las mujeres premenopausicas solo recibieron CMF (suboptima para pacientes de alto riesgo) mientras que las mujeres postmenopáusicas solo recibieron tamoxifeno, que no es efectivo en los tumores TN. Además, son muchos los estudios que han mostrado una alta tasa de recaídas a distancia de los TN (Sorlie et al. 2001). Dado que el riesgo de recaída a distancia está incrementado en este grupo de tumores (TN), el control LR no se traduce en un beneficio en la supervivencia.

Esta teoría ha sido corroborada en un análisis llevado a cabo en los estudios DBCG82b y 82c (Kyndi et al. 2009), realizándose un análisis de los mismos datos pero dividiendo en subgrupos de bajo, medio y alto riesgo. Incluyen 1000 pacientes de las 3083 pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, y son randomizadas a recibir o no RT postmastectomía. A través de microarrays se determinó el estado de receptores hormonales y Her2. El grupo definido como de buen pronóstico, cumplía al menos 4 de las 5 características: $\leq$ 3 ganglios positivos, T < 2 cm, grado I, RE+ o RP+, Her2 -. El grupo de mal pronóstico fue definido por al menos dos de las siguientes características: > 3 ganglios positivos, T>5 cm, grado III. Encontraron una disminución del riesgo de recaída local, estadísticamente significativa, en todos los subgrupos moleculares analizados, con la administración de RT, siendo esta diferencia mayor en los subgrupos de peor pronóstico. Sin embargo, esta

mejoría en el control local únicamente se tradujo en un aumento en la supervivencia global a 15 años en los subgrupos favorables.

Con el objetivo de conocer si los tumores TN pudieran presentar mayor enfermedad residual tras Cirugía conservadora, Sioshansi y colaboradores revisaron de forma prospectiva las historias de 369 mujeres con cáncer invasivo de mama tratadas con cirugía conservadora seguidas de reexcisión (o mastectomía) dentro de un periodo de tres meses tras la cirugía primera (Sioshansi et al. 2012). Los datos que se recogieron fueron la edad, el tamaño tumoral, el grado histológico, la afectación ganglionar, RE, RP, Her2, el componente intraductal extenso, la invasión linfo-vascular, el estado de los márgenes quirúrgicos y los hallazgos de la reexcisión. Se realizó un análisis de regresión logística univariante y multivariante para valorar la asociación entre los caracteres patológicos de la muestra de lumpectomía y los hallazgos de la reexcisión. Los fenotipos moleculares fueron definidos por métodos convencionales de IHQ. La mediana de edad fue de 57 años, el tamaño del tumor de 1.5cm, 36% tuvieron márgenes quirúrgicos positivos, 32% de la serie presentaba afección de ganglios (N+), 73.5% eran Luminal A, 5% Luminal B, 4.5% Her2 sobreexpresado, y 12% TN. En general, el 32% de los pacientes tuvieron Ca invasivo en la reexcisión y el 51% de aquellos con TN tuvieron enfermedad residual en la reexcisión, comparados con el 30-31% para los otros subtipos moleculares. Los autores concluyeron que los tumores TN tienen una asociación estadísticamente significativa con un incremento de riesgo de tumor residual, sugiriendo que el figurado incremento de riesgo de fallo local en este subtipo puede estar relacionado con el incremento de la carga residual del tumor. Por lo tanto, si esto fuese así, plantean el posible beneficio de una escalada de dosis en este tipo concreto de pacientes.

Como ya se ha expuesto en otro apartado de esta introducción, un estudio de la EORTC valoró el beneficio del boost sobre el lecho tumoral tras cirugía conservadora en 5.000 mujeres (Bartelink et al. 2007). Tras más de 10 años de seguimiento, la tasa de RL fue del 10.2% en el brazo que no recibió el boost frente al 6.2% en el brazo de boost ($p<0.0001$). El beneficio estadísticamente significativo respecto al CL se observó para todas las edades, si bien el grupo más beneficiado fue el de mujeres más jóvenes y en las de alto

grado. Estas características están especialmente ligadas a los tumores TN, por lo que quizás muchas de esas mujeres pudieran haber pertenecido a dicho fenotipo. Estos resultados sugieren la posibilidad de administrar un boost sobre este grupo con la hipotética finalidad de disminuir el riesgo de RL.

No obstante, aunque los tumores TN se asocian a un mayor riesgo de recurrencia LR, este riesgo es aun aceptablemente bajo como para desestimar la cirugía conservadora en este subgrupo. Algo similar ha sido planteado para el subtipo Her2 sobreexpresado.

Otra de las dudas acerca de los tumores TN es si realmente su mal pronóstico se perpetúa en el tiempo o disminuye pasados los cinco primeros años, tal y como dieron a entender Dent y colaboradores en su estudio (Dent et al. 2007), si bien hay que tener en cuenta que estos datos provenían de una amplia serie de TN pertenecientes a una única institución. En contraposición a los datos anteriores, están los publicados por Voduc (Voduc et al. 2010). Estos autores sugieren que sigue manteniéndose una diferencia significativa en las tasas de RLR con el paso del tiempo (seguimiento de 12 años). El curso prolongado en el tiempo de las RL en los distintos subtipos moleculares con receptores hormonales positivos,puede ser reflejo del papel de la hormonoterapia adyuvante, que controlarían las RL durante años, o quizás pueda deberse a una biología más indolente de este tipo tumoral. Por su parte, el incremento precoz de dichas recaídas en los TN puede deberse a la alta proliferación genética asociada a los tumores de tipo Basal Like (Sorlie et al. 2001). Por esta razón, se ha sugerido que el tratamiento con RT hipofraccionada acelerada puede ser beneficioso para los tumores de peor pronóstico, con especial interés en los tumores TN y Her2 sobreexpresado.

CAPÍTULO II

Objetivos

CAPÍTULO II: OBJETIVOS

1. Valorar en un grupo de pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales si los esquemas de hipofraccionamiento empleados en el presente estudio son equiparables en cuanto efectividad y seguridad al tratamiento estándar convencional.

2. Valorar en un grupo de pacientes con cáncer de mama tratadas inicialmente con quimioterapia, la eficacia y la toxicidad del empleo de esquemas de hipofraccionamiento.

3. Estudiar el papel de p53 alterado y de Ki67 en estos tumores, explorando la relación que pudiera existir con otros parámetros clínico-patológicos y subtipos moleculares, asi como su relación con el control locorregional.

CAPÍTULO III

RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA ACELERADA EN EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES

CAPÍTULO III: RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA ACELERADA EN EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES

1. INTRODUCCIÓN

Pese a que la radioterapia adyuvante tras cirugía conservadora constituye hoy en día el tratamiento estándar del cáncer de mama en estadios iniciales, consiguiendo tasas de respuestas locales y supervivencia global claramente equiparables a la mastectomía (EBCTCG 1995; EBCTCG 2005), no disponemos en la actualidad de un acuerdo uniforme acerca del esquema de tratamiento óptimo a utilizar. Clásicamente, el esquema considerado estándar, consiste en la administración de 50-60 Gy sobre todo el volumen mamario, a 2 Gy por fracción (25-30 fracciones) durante un periodo de 5-6 semanas. El uso de 2 Gy por fracción se sustenta en el hecho de que mayor dosis por fracción origina un aumento más pronunciado en las tasas de efectos adversos crónicos que en la tasa de control tumoral, con el inevitable compromiso del índice terapéutico. No obstante hoy en día existen razones radiobiológicas que justifican el uso de mayor dosis por fracción en el cáncer de mama, al haberse estimado un α/β de 4 para dicho tumor y de 3.5 para el tejido sano de respuesta tardía (Yarnold et al. 2005). Partiendo de este principio, dado que la sensibilidad del tumor es similar a la del tejido sano de respuesta tardía, administrar altas dosis por fracción con una disminución de la dosis total (hipofraccionamiento) podría conllevar un aumento del control local con tasas de toxicidad similares.

En base a este principio, durante la última década y a nivel mundial, se ha producido un considerable interés en la utilización de esquemas hipofraccionados, con una importante diversidad entre los mismos, no habiendo hasta hace relativamente poco tiempo estudios sólidos fase III demostrando resultados equivalentes a los fraccionamientos clásicos (Tabla 1).

Hoy en día se dispone de cuatro grandes estudios fase III que incluyen un total de 7000 pacientes y un seguimiento mínimo de 9.5 años, comparando distintos esquemas de hipofraccionamiento frente al fraccionamiento clásico. Estos estudios no han mostrado diferencias en cuanto a la eficacia del tratamiento y toxicidad crónica. No obstante, hay que resaltar que las pacientes incluidas en los mismos son altamente seleccionadas, sobre todo para el caso del estudio canadiense. El resto de los estudios incluyen pacientes con características más desfavorables (T3, N+), si bien este porcentaje es pequeño, por lo que las conclusiones en este subgrupo necesitarían comprobación en series más amplias.

Dentro de estos cuatro estudios fase III, dos de ellos (canadiense y START-B) acortan además la duración total del tiempo de tratamiento, administrándose en un periodo de 22 días y 3 semanas respectivamente, frente a las 5 semanas del tratamiento estándar. El resto de estudios administran el tratamiento en un periodo de 5 semanas.

Tabla 1. Estudios Fase III randomizados con tratamientos hipofraccionados

Estudio	**Año**	**N**	**Estadio**	**Dosis RT (nº ff), duración**	**SLRL***	**SA***
Canadiense	2002/2010	612	pT1-2, N0	50 Gy (25 ff), 5 semanas	93.3%	84%
		622		42.5 Gy (16 ff), 22 días	93.8%	84%
RMH/GOC	2006	470	pT1-3, N0-1	50 Gy (25 ff), 5 semanas	87.9%	ND
		474		39 Gy (13 ff), 5 semanas	85.2%	
		466		41.6 Gy (13 ff), 5 semanas	90.4%	
START-A	2008/2013	749	pT1-3, N0-1	50 Gy (25 ff), 5 semanas	93.3%	80.2%
		737		39.6 Gy (25 ff), 5 semanas	91.9%	79.7%
		750		41.6 Gy (25 ff), 5 semanas	94.4%	81.6%
START-B	2008/2013	1105	pT1-3, N0-1	50 Gy (25 ff), 5 semanas	94.8%	80.8%
		1110		40.6 Gy (15 ff), 3 semanas	96.2%	84.1%

Abreviaturas: N, tamaño muestral; RT, radioterapia; SLRL, supervivencia libre de recaída local; SA, supervivencia absoluta; ND, no disponible; ff, fracción.
* Datos mostrados correspondientes a la última actualización del seguimiento.

Los resultados de estos estudios han animado a dar un paso más allá en la búsqueda del esquema hipofraccionado acelerado óptimo, contando en la actualidad con dos estudios

fase III que comparan la radioterapia parcial acelerada de la mama (en pacientes altamente seleccionadas) frente al tratamiento estándar (Tabla 2), objetivándose de entrada resultados prometedores en grupos altamente seleccionados.

Tabla 2. Estudios Fase III randomizados con tratamientos hipofraccionados con radioterapia parcial acelerada

Estudio	Año	N	Estadio	Dosis RT (nº ff), duración	SLRL*	SA*
TARGIT-A	2010/2013	1025	pT1-2, N0-1	50 Gy (25 ff), 5 semanas #	98.7%	94.7%
		996		20 Gy (1 ff), 1 sesión ^	96.7%	96.1%
ELIOT	2010/2013	654	pT1-2, N0-1	50 Gy (25 ff), 5 semanas ~	95.6%	96.9%
		651		21 Gy (1 ff), 1 sesión ^^	99.6%	96.8%

Abreviaturas: N, tamaño muestral; RT, radioterapia; SLRL, supervivencia libre de recaída local; SA, supervivencia absoluta; ND, no disponible; ff, fracción.
* Datos mostrados correspondientes a la última actualización del seguimiento.
Estudio TARGIT-A: es un fase III de no inferioridad. # Algunas pacientes recibieron boost de 10 Gy. ^ Energía utilizada: fotones 50 KV Rx.
Estudio ELIOT: es un fase III de equivalencia. ~ Todas las pacientes recibieron boost secuencial de 10 Gy. ^^ Energía utilizada: electrones 6-9 MeV.

El objetivo de nuestro estudio es valorar si el diseño de nuestros esquemas de tratamiento utilizando hipofraccionamiento con un modesto incremento de la dosis por fracción, acompañado a su vez de un modesto descenso de la dosis así como de la duración total del tratamiento, es equiparable a la efectividad y seguridad conseguida con el tratamiento estándar convencional, tomando como referencia los resultados de los brazos controles de los estudios fase III hipofraccionados acelerados.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Pacientes

La serie estaba compuesta por un total de 301 pacientes afectas de carcinoma infiltrante de mama tratadas todas ellas con cirugía conservadora como primer tratamiento, y que fueron

remitidas a nuestro Servicio, procedentes de cinco centros hospitalarios diferentes entre julio de 2007 y julio de 2012, para recibir tratamiento radioterápico adyuvante.

La mayoría de las pacientes presentaban al diagnóstico una edad superior a los 60 años (n = 127 (42.2%), Tabla 3), representando solo el 6.3% (n = 19) las pacientes con menos de 40 años. De acuerdo con esto, dos tercios de las pacientes eran menopáusicas al diagnóstico (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción de variables demográficas

Variable	**n**	**%**
Edad (años)		
<30	1	0.3
30-39	18	6.0
40-49	62	20.6
50-59	93	30.9
≥60	127	42.2
Menopausia		
Sí	299	66.1
No	102	33.9

En cuanto a la localización de los tumores, la mayoría de ellos se localizaban en la mama izquierda (n = 175, 58.1%), siendo su ubicación más frecuente el cuadrante superior externo (38.9%), seguido del cuadrante superior interno y la unión de cuadrantes superiores, tal y como se detalla en la Tabla 4. Se trata de pacientes diagnosticadas precozmente, siendo la mayoría catalogadas como cT1 (n = 235, 84.1%), cN0 (n = 272, 90.4%) (AJCC 7ª edición). En nuestra serie, no se excluyó a ninguna paciente por ningún criterio específico, de tal manera que se incluyeron pacientes de cualquier edad, cualquier tamaño de mama, status ganglionar, tipo de tratamiento sistémico, estado de los márgenes quirúrgicos y expresión de receptores hormonales.

Tabla 4. Descripción de variables clínicas relacionadas con el tumor

Variable	n	%
Mama afectada		
Derecha	126	41.9
Izquierda	175	58.1
Localización tumoral		
CSE	117	38.9
CSI	34	11.3
CIE	19	6.3
CII	22	7.3
UCSS	31	10.3
UCEE	27	9.0
UCIInt	15	5.0
UCII	15	5.0
Retroareolar	15	5.0
Multifocal	6	2.0
Tamaño (cT)		
in situ	2	0.7
cT1	253	84.1
cT2	46	15.2
Afectación ganglionar (cN)		
cN0	272	90.4
cN1	28	9.3
cN2	1	0.3
Estadio clínico		
In situ	2	0.7
I	233	77.4
IIA	57	18.9
IIB	8	2.7
IIIA	1	0.3

Abreviaturas: CSE, cuadrante superior externo; CSI, cuadrante superior interno; CIE, cuadrante inferior externo; CII, cuadrante inferior interno; UCSS, unión de cuadrantes superiores; UCEE, unión de cuadrantes externos; UCIInt, unión de cuadrantes internos; UCII, unión de cuadrantes internos.

2.2. Tratamiento

Todas las pacientes fueron tratadas inicialmente con cirugía conservadora. En los casos que precisaron quimioterapia adyuvante, la radioterapia fue administrada tras la finalización de la misma. Las pacientes que precisaron tratamiento hormonal adyuvante, éste se administró en la mayoría de los casos de forma concomitante a la radioterapia.

Referente al abordaje quirúrgico de la axila se realizó de la siguiente forma:

- De las 272 pacientes consideradas cN0, a 252 se les realizó biopsia selectiva del ganglio centinela, de las cuales 59 pacientes fueron sometidas además a vaciamiento axilar. En 18 pacientes se realizó vaciamiento axilar directamente y en otros 2 casos no se valoró quirúrgicamente la axila debido a la edad avanzada de las pacientes.
- A las pacientes restantes se les realizó directamente vaciamiento axilar por tener axila clínicamente positiva.

Por tanto, se le realizó vaciamiento axilar a un total de 106 pacientes (35.2%).

Es preciso destacar que debido al periodo de estudio (2007-2011), la inmensa mayoría de ganglios positivos tras biopsia selectiva de ganglio centinela eran seguidas de vaciamiento axilar (aunque solo se tratase de un único ganglio afecto), e incluso como vemos, pacientes cN0 fueron tratadas directamente con vaciamiento axilar, por no estar instaurado en las primeras épocas del estudio la biopsia selectiva del ganglio centinela como procedimiento estándar.

En cuantal o estado de los márgenes quirúrgicos, un total de 45 pacientes (15.0%) presentaron bordes quirúrgicos iguales o menores a 1 mm (Tabla 5). En el otro extremo, 90 pacientes (29.9%) presentaban bordes quirúrgicos igual o superior a 1 cm.

Tabla 5. Descripción de parámetros relacionados con la cirugía		
Variable	**n**	**%**
Bordes libres		
≤ 1mm	45	15.0
1.1-9.9 mm	166	55.1
≥ 10 mm	90	29.9
Estado del ganglio centinela		
Negativo	151	50.2
Positivo	111	36.9
No realizado*	39	12.9
Vaciamiento axilar		
No	195	64.8
Sí	106	35.2

*Pacientes cN+ donde no hay indicación y pacientes cN0 a las que no se le realizó en las primeras fases del estudio, por no estar estandarizada la técnica.

En función de la afectación ganglionar y de los márgenes quirúrgicos se diseñaron 3 esquemas de radioterapia, de manera que:

a) Pacientes con márgenes quirúrgicos iguales o superiores a 10 mm (considerados en nuestro protocolo del Servicio como márgenes quirúrgicos libres) recibían una dosis total de radioterapia en volumen mamario de 47 Gy a 2.35Gy/fracción (total, 20 fracciones) durante un periodo de 4 semanas.

b) Pacientes con márgenes quirúrgicos entre 1.1 y 10 mm (considerados como bordes cercanos en nuestro protocolo) recibían una dosis total de radioterapia en volumen mamario de 50 Gy a 2Gy/fracción, con boost concomitante sobre lecho tumoral alcanzando una dosis total de 58.75 Gy a 2.35 Gy/fracción (total 25 fracciones) durante un periodo de 5 semanas.

c) Pacientes con márgenes quirúrgicos menores o iguales a 1 mm (considerados afectos según nuestro protocolo) recibían una dosis total de radioterapia en volumen mamario de 50 Gy a 2Gy/fracción, con boost concomitante sobre lecho tumoral alcanzando una dosis total de 63.45 Gy a 2.35 Gy/fracción (total 29 fracciones) durante un periodo de 5 semanas y dos días.

En todos los fraccionamientos, la dosis biológica equivalente (DBE) se calculó utilizando la ecuación del modelo lineal cuadrático con un cociente α/β de 4 para el tumor, de 10 para el tejido sano de respuesta aguda y de 3 para el tejido sano de respuesta tardía. A efectos de comparación con fraccionamientos estándar, las DBE fueron transformadas a Dosis Total Normalizada a 2 Gy (NTD2). La NTD2 de los distintos esquemas fue de 50, 60 y 66 Gy respectivamente.

Las pacientes con afectación ganglionar positiva (diagnosticadas por anatomía patológica) recibieron además radioterapia sobre áreas ganglionares (incluyéndose todos los niveles) de la siguiente forma:

a) Todas las pacientes pN+ que recibieron una dosis total sobre volumen mamario de 50 Gy (con boost concomitante hasta 58.75 Gy o 63.45 Gy) recibieron una dosis total de 50 Gy a 2 Gy/fracción.

b) El resto de pacientes pN+ se trató a una dosis total de 45 Gy a 2.25 Gy/fracción, alcanzando una dosis total en la axila de 45 Gy (NTD2, 46.88 Gy).

En relación a las características técnicas del tratamiento, todas las pacientes fueron sometidas a un TAC de planificación donde se realizaron los cálculos en los diferentes planificadores de dosis (ONCENTRA, ECLIPSE) antes de ser tratadas en los aceleradores lineales (PRIMUS/ SIEMENS, CLINAC 2100 y 21 EXS/VARIAN).

En el caso de pacientes con ganglios afectos, el tratamiento se basa en dos hemicampos situando el isocentro en el vértice axilar a un tercio de profundidad. El hemicampo

superior trata la zona supra-axilar con campos anteriores y posteriores con energías de 6 y 18 MV, normalizando la dosis sobre el volumen ganglionar. El otro hemicampo trata el volumen mamario con incidencias de campos tangenciales de 6 MV, utilizando cuñas y campos complementarios de 18 MV para homogeneizar la dosis, normalizándola en un punto intermedio y homogeneo del PTV (*Planning Target Volume*) según criterios ICRU (*International Commission on Radiation Units*).
Para pacientes con ganglios no afectos, el tratamiento se realizó solo con campos tangenciales sobre el volumen mamario, situando el isocentro en un punto intermedio de este. La energía utilizada para dichos campos fue de 6 MV y se utilizaron cuñas para homogeneizar la dosis. El punto de normalización fue un punto intermedio del volumen mamario según criterios ICRU.

Acorde con las indicaciones establecidas para el boost y la afectación ganglionar axilar, un total de 110 pacientes fueron tratadas con una dosis total de 47 Gy a 2.35 Gy/fracción en la mama, si bien sólo 90 de ellas tenían indicación estricta según el protocolo establecido (márgenes quirúrgicos ≥ 10 mm).

De las 166 pacientes con bordes considerados cercanos en nuestra serie (1.1-9.9 mm), se trataron a una dosis total de 58.75 Gy un total de 134 pacientes.

Dentro del grupo de pacientes con bordes quirúrgicos considerados afectos en nuestra serie (≤ 1mm), de las 45 pacientes con indicación, solo 10 pacientes fueron tratadas con una dosis total de 63.45 Gy (aunque 30 pacientes fueron tratadas a una dosis de 58.75 Gy).

En cuanto a la distribución del tratamiento de radioterapia sobre la axila según el protocolo establecido, un total de 46 pacientes (41.4% del total de pacientes tratadas en la axila) fueron tratadas a 45 Gy a 2.25 Gy/fracción (que corresponde a pacientes radiadas a 47 Gy a 2.35 Gy/fracción sobre la mama). El resto se trató a una dosis total de 50 Gy a 2 Gy/fracción (que corresponde a las pacientes a las que se les aplicó un boost concomitante sobre la mama a 58.75 o 63.45 Gy). Por tanto, un total de 111 pacientes fueron tratadas a nivel axilar con uno u otro esquema (Tabla 6).

Además de la radioterapia, otros tratamientos complementarios fueron administrados según indicaciones clínicas, de tal manera que un total de 44 pacientes (14.6%) recibieron tratamiento adyuvante con herceptín (concomitante a la radioterapia), 191 pacientes (63.5%) recibieron quimioterapia adyuvante (previo a la radioterapia) y 262 pacientes (87.0%) recibieron tratamiento con hormonoterapia adyuvante (haciéndose la mayoría concomitante a la radioterapia).

Tabla 6. Descripción de parámetros relacionados con el tratamiento adyuvante

Variable	**n**	**%**
Dosis de radioterapia en la mama (Gy)		
47	110	36.5
58.75	176	58.5
63.45*	15	5.0
Dosis axila (Gy)		
45	46	41.4
50	65	58.6
Herceptín		
Sí	44	14.6
No	252	83.7
Dato no disponible	5	1.7
Hormonoterapia		
Sí	262	87.0
No	39	13.0
Quimioterapia		
Sí	191	63.5
No	110	36.5

*A un paciente se le prescribió la dosis de 63.45 Gy, llegando solo 61.10 Gy.

2.3. Descripción anatomopatológica de los tumores y subtipo molecular

Dado que todas las pacientes de la serie fueron tratadas inicialmente con cirugía, se dispone de todos los datos relativos a la anatomía patológica de los tumores de la serie (Tabla 7).

La mayoría de los tumores fueron de tipo carcinoma ductal infiltrante (n = 264, 87.7%). Solo 63 tumores (20.9%) eran pT2-pT3. La mayoría de los tumores fueron pN0 (n = 173, 57.4%), siendo el estadio I el mayoritario (n = 165, 54.8%). Se observó invasión vascular en 56 pacientes (18.6%) e invasión perineural en 22 pacientes (7.3%).

Se llevó a cabo un estudio exhaustivo del estado de los receptores hormonales con el objetivo de clasificar a los tumores según el subtipo molecular. La mayoría de las pacientes presentó expresión positiva para los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP). Así, un total de 259 pacientes (86.0%) fue RE+ y 237 pacientes (78.7%) fue RP+. Se determinó la expresión del receptor Her2/neu mediante HercepTest™, según las instrucciones del fabricante, siendo positivo para 47 pacientes (Tabla 8).

Conociendo la expresión de los receptores hormonales, Her2/neu y Ki67, se clasificó a los tumores según el subtipo molecular (Perou et al. 2000) (Figura 1) tal y como sigue:

- Subtipo luminal A: tumores RE+ y/o RP+ y HER2-.
- Subtipo luminal B: tumores RE+ y/o RP+ y HER2+, o bien tumores RE+ y/o RP+ y HER2- pero con expresión del marcador de proliferación celular Ki67 por encima del 15% (límite de referencia en nuestra serie según el Consenso de Sant Gallen de 2011). En caso de no disponer de valores de Ki67 se usó el grado de diferenciación celular para clasificar a los tumores, de tal manera que aquellos que eran grado 2-3 (sin Ki67 conocido) fueron considerados como luminal B. Tumores RE-, RP+ y HER2- han sido considerados en nuestra serie como luminal B siempre y cuando el Ki67 fuera >15% o el grado de diferenciación celular fuera 2-3.
- Subtipo Her2 neu: tumores RE-, RP- y HER2+.

- Subtipo triple negativo: tumores con expresión negativa del RE, el RP y HER2.

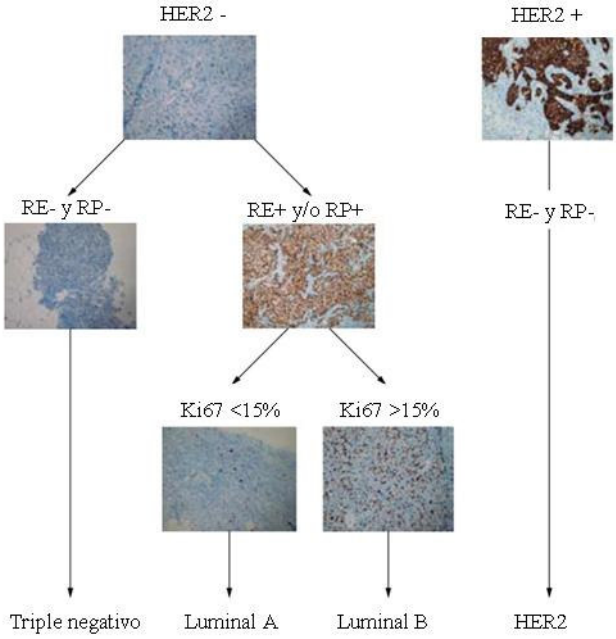

Figura 1. Diagrama que representa los distintos tipos moleculares según la expresión tumoral del receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP), HER2 y proliferación tumoral en términos de expresión de la proteína Ki67.

Según esta clasificación, la mayoría de los tumores de la presente serie fueron clasificados como luminales (n = 259, 86.0%), siendo minoritaria la presencia de tumores triple negativos y de tipo Her2/neu (Tabla 8).

Tabla 7. Descripción de variables patológicas relacionadas con el tumor

Variable	**n**	**%**
Tipo histológico		
Carcinoma ductal infiltrante	264	87.7
Carcinoma lobulillar infiltrante	22	7.3
Otros	15	5.0
Tamaño (pT)		
pT1	238	79.1
pT2	60	19.9
pT3	3	1.0
Afectación ganglionar (pN)		
pN0	173	57.4
pN1	105	34.9
pN2	18	6.0
pN3	3	1.0
pNx	2	0.7
Estadio		
I	165	54.8
II	111	36.9
III	25	8.3
Grado de diferenciación		
1	87	28.9
2	117	38.9
3	93	30.9
No disponible	4	1.3
Invasión vascular		
Sí	56	18.6
No	180	59.8
No disponible	65	21.6
Invasión perineural		
Sí	22	7.3
No	214	71.1
No disponible	65	21.6

Tabla 8. Descripción de variables moleculares		
Variable	**n**	**%**
Receptor de estrógenos		
Negativo	42	14.0
Positivo	259	86.0
Receptor de progesterona		
Negativo	64	21.3
Positivo	237	78.7
Herceptest		
Negativo	251	83.4
Positivo	47	15.6
No disponible	3	1.0
Tipo molecular		
Triple negativo	30	10.0
Her2/neu	12	4.0
Luminal A	95	31.6
Luminal B	164	54.4

Estadística

Todos los análisis estadísticos se analizaron con el programa SPSS versión 19. La distribución de frecuencias de las variables continuas se hizo en base a la media y su desviación estándar, la mediana y el rango de dispersión de datos. La distribución de frecuencias de las variables discretas se hizo mediante porcentajes. La distribución normal de las variables continuas se exploró mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof. Las diferencias entre medias de variables continuas de distribución normal se realizaron mediante los test t de student o ANOVA. Las diferencias entre medias de variables continuas de distribución no normal se realizó mediante test no paramétricos como el de Kruskal-Wallis. Las diferencias de distribución entre variables discretas se realizaron mediante tablas de contingencia y test de chi-cuadrado. La supervivencia de la seria se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier, realizándose test de log-rank para evaluar diferencias de supervivencia por diferentes factores. Se siguió el mismo sistema de análisis estadístico para todos los capítulos de la presente Tesis Doctoral.

3. RESULTADOS

3.1. Análisis de Supervivencia

Tal y como se ha descrito anteriormente, esta serie de pacientes fue diagnosticada entre julio de 2007 y julio de 2012, cerrándose el seguimiento de la misma en diciembre de 2013. La media de seguimiento para la supervivencia absoluta fue de 42.6 meses.

El control local a los 12, 24 y 60 meses fue del 100%, 100% y 98.6% respectivamente (Tabla 9).

Tabla 9. Descripción de parámetros relacionados con la supervivencia

Tipo de supervivencia	12 meses	24 meses	60 meses
Libre de recaída local	100	100	98.6 ± 1.0
Libre de recaída ganglionar	100	100	100
Libre de recaída loco-ganglionar	100	100	98.6 ± 1.0
Libre de metástasis	100	100	99.1 ± 0.6
Libre de enfermedad	100	100	97.2 ± 1.3
Causa específica	100	100	98.5 ± 0.9
Absoluta	100	100	95.4 ± 1.7

Según se detalla en la tabla 10, se han registrado 2 recaídas locales lo que supone tan sólo el 0.7 % de la serie. Las dos pacientes que recidivaron localmente estaban diagnosticadas como pT1N0 no observándose ninguna otra variable común a estas pacientes (edad, estado de márgenes, subtipo molecular…) que pudiera explicar la recaída local de la enfermedad. No se objetivó ninguna recaída ganglionar en esta serie.

Tabla 10. Eventos desfavorables en relación con los diferentes análisis de supervivencia. Seguimiento (media ± DE).

Supervivencia	**n**	**%**	**Seguimiento** (meses)
SLRL	2	0.7	42.4 ± 15.4
SLRG	0	0	42.5 ± 15.4
SLRLG	2	0.7	42.4 ± 15.4
SLM	3	1.0	42.5 ± 15.4
SLE	5	1.7	42.4 ± 15.4
SCE	3	1.0	42.6 ± 15.3
SA	8	2.7	42.6 ± 15.3

Abreviaturas: SLRL, supervivencia libre de recaída local; SLRG, supervivencia libre de recaída ganglionar; SLRLG, supervivencia libre de recaída loco-ganglionar; SLM, supervivencia libre de metástasis; SCE, supervivencia causa-específica; SA, supervivencia absoluta; DE, desviación estándar.

Se objetivaron 3 recaídas a distancia (1.0%). Únicamente 3 pacientes murieron por el tumor y se registró un total de 8 fallecimientos durante el seguimiento (2.7%). La recaída a distancia se produjo después de los 2 años, siendo la supervivencia libre de metástasis a los 5 años del 99.1%. La supervivencia causa-específica fue del 100% a los 12 y 24 meses, siendo del 98.5% a los 5 años. Ninguna paciente falleció por cualquier causa antes de los 2 años, registrándose una supervivencia absoluta a los 5 años del 95.4% (Tabla 10).

Se analizó la relación de los parámetros clinico-patológicos estudiados con la supervivencia en este grupo de pacientes, no objetivándose ninguna asociación con significación estadística.

Tabla 10. Descripción de parámetros relacionados con la supervivencia			
Tipo de supervivencia	**12 meses**	**24 meses**	**60 meses**
Libre de recaída local	100	100	98.6 ± 1.0
Libre de recaída ganglionar	100	100	100
Libre de recaída loco-ganglionar	100	100	98.6 ± 1.0
Libre de metástasis	100	100	99.1 ± 0.6
Libre de enfermedad	100	100	97.2 ± 1.3
Causa específica	100	100	98.5 ± 0.9
Absoluta	100	100	95.4 ± 1.7

3.2. Toxicidad

Se llevó a cabo una revisión de la toxicidad mediante la escala CTCAE 4.03. La toxicidad aguda se define como aquella que aparece desde el fin del tratamiento con radioterapia hasta 3 meses después. La toxicidad crónica es aquella que aparece a partir de esa fecha. La toxicidad crónica se registró cada 3 meses los dos primeros años y después cada 6 meses hasta los 5 años. Se anotó el mayor grado de toxicidad desarrollado como aquel a tener en cuenta en los análisis.

Tal y como se observa en la tabla 11, la toxicidad aguda más frecuentemente desarrollada fue la grado I (n = 151, 50.2%). Solo 7 pacientes desarrollaron toxicidad aguda grado III.

Respecto a la toxicidad crónica, ésta se dividió en toxicidad cutánea y subcutánea. Respecto a la primera, la gran mayoría de las pacientes no desarrollaron toxicidad tardía cutánea o la tuvieron en grado I. Solo 32 pacientes (10.6%) sufrieron hiperpigmentación cutánea crónica grado II y únicamente una paciente (0.3%) registró ulceración cutánea crónica grado III. Lo más destacable de este tipo de toxicidad es la ausencia de la misma o bien el desarrollo de ella en bajo grado. Respecto a la toxicidad crónica subcutánea se observa algo similar. La mayoría de las pacientes no la desarrollaron o lo hicieron en

grado I. Solo 21 pacientes (7.0%) desarrollaron induración subcutánea tardía grado II. Ninguna paciente desarrolló toxicidad crónica subcutánea grado III.

En las 46 pacientes que recibieron tratamiento ganglionar con fraccionamiento alterado (2.25 Gy/fracción), la toxicidad observada en relación al linfedema se tradujo en los siguientes datos: el 80.4% no presentaron linfedema, sólo 11 % presentó grado 1, el 4.3% grado 2 y dos pacientes no fueron evaluadas.

Tabla 11. Descripción de la toxicidad aguda y crónica tras la radioterapia

	Grado de toxicidad				
Tipo de toxicidad	**0**	**I**	**II**	**III**	**ND**
	Toxicidad Aguda				
Cutánea	12 (4.0)	151 (50.2)	131 (43.5)	7 (2.3)	0
	Toxicidad Crónica Cutánea				
Atrofia	271 (90.0)	14 (4.7)	2 (0.7)	0	14 (4.6)
Dolor crónico	273 (90.8)	10 (3.3)	4 (1.3)	0	14 (4.6)
Hiperpigmentación	185 (61.5)	69 (22.9)	32 (10.6)	0	15 (5.0)
Hipopigmentación	268 (89.0)	13 (4.3)	4 (1.3)	0	16 (5.4)
Piel seca	270 (89.7)	15 (5.0)	2 (0.7)	0	14 (4.6)
Telangiectasia	262 (87.0)	24 (8.1)	1 (0.3)	0	14 (4.6)
Prurito	286 (95.0)	0	0	0	15 (5.0)
Ulceración	286 (95.0)	0	0	1 (0.3)	14 (4.6)
	Toxicidad Crónica Subcutánea				
Atrofia grasa	271 (90.0)	14 (4.7)	2 (0.7)	0	14 (4.6)
Induración	172 (57.2)	94 (31.2)	21 (7.0)	0	14 (4.6)
Ulceración	285 (94.7)	0	1 (0.3)	0	15 (5.0)

4. DISCUSIÓN

Actualmente, existe suficiente evidencia científica como para recomendar la radioterapia hipofraccionada como tratamiento adyuvante tras cirugía conservadora en estadios iniciales de cáncer de mama, en un grupo seleccionado de pacientes, gracias a los

resultados observados en los grandes estudios fase III (Whelan et al. 2002; Owen et al. 2006; Bentzen et al. 2008b; Haviland et al. 2010; Whelan et al. 2010). Estos estudios muestran resultados claramente superponibles en cuanto al control local, supervivencia y toxicidad a los obtenidos con fraccionamiento estándar. Sin embargo, una limitación de los resultados obtenidos en estos estudios sería su aplicabilidad a cualquier tipo de pacientes.

Con la publicación de los estudios fase III sobre hipofraccionamiento en cáncer de mama se decidió en nuestro Servicio diseñar nuestro propio esquema de tratamiento hipofraccionado, incluyendo un leve incremento de la dosis por fracción acompañado a su vez de un modesto descenso de la dosis total así como de la duración total del mismo. De esta manera se podría incluir cualquier tipo de paciente sin restricción de tipo alguno y valorar si la eficacia y la seguridad seguían siendo comparables a las obtenidas con fraccionamiento clásico.

Los esquemas de dosis total sobre la mama se diseñaron en función del estado de los márgenes quirúrgicos tal y como se detalla en la Tabla 14. Si bien se observaron algunas desviaciones del protocolo debido a cuestiones múltiples: especialistas diferentes, año en el que se trató a la paciente, comorbilidades, edad de las pacientes… en rasgos generales se ajustaron los esquemas de tratamiento al diseño preestablecido. Así, el 89% de pacientes con márgenes considerados afectos o próximos recibió boost en cualquiera de sus modalidad (58.75 o 63.45 Gy) y en el caso de márgenes libres, solo un 13.3% recibieron boost sin que estrictamente estuviera indicado.

Tabla 14. Esquemas de dosis administrados según el estado de los bordes

	Dosis (Gy)			
Bordes (mm)	47	58.75	63.45	Suma
≤ 1	5	30	10	45
1.1-9.9	27	134	5	166
≥ 10	78	12	0	90
Suma	110	176	15	301

Es interesante destacar lo novedoso de nuestra serie en la aplicación del boost concomitante con hipofraccionamiento, ya que en el caso de los estudios fase III cuando se administraba era secuencial y con fraccionamiento estándar. Al aumento de la dosis por fracción en la zona de mayor riesgo de recidiva se sumaría el efecto que conllevaría la aceleración del tratamiento. Los resultados obtenidos de nuestra serie (0.7% de recaídas) hacen pensar que los criterios de administración del mismo, propuestos basándose exclusivamente en el estado de los márgenes quirúrgicos, parecen ser seguros.

En cuanto a las recaídas regionales, el control es excelente (100% a cinco años), por lo que igualmente parece que el esquema utilizado es idóneo. Hay que tener en cuenta que el 41.4% de las pacientes que llevaron radioterapia axilar lo hicieron a una dosis de 45 Gy a 2.25 Gy/fracción. Aunque la dosis administrada con este fraccionamiento es ligeramente menor a la estándar (50 Gy a 2Gy/fracción) ha sido igualmente efectiva en el control regional, pudiendo completar de esta forma el tratamiento total en 4 semanas. Este beneficio podría ser explicado (al igual que en el control local) por la ventaja asociada a la aceleración del tratamiento.

En relación a los subtipos moleculares, de las 2 pacientes que sufrieron recaída local, una de ellas tenía un tumor de tipo luminal B y la otra tenía un tumor de tipo triple negativo. El efecto desfavorable del subtipo molecular en este grupo de pacientes teóricamente con buen pronóstico podría ser compensado con la aceleración del tratamiento. Efectivamente, la falta de relación entre el subtipo molecular y el control local podría deberse al beneficio de la disminución del tiempo de tratamiento conseguida con los esquemas utilizados. No obstante, con el bajo número de recaídas de nuestra serie, no es posible sacar conclusiones a este respecto.

De los cuatro estudios fase III sobre hipofraccionamiento solo el canadiense y el START-B realizan un tratamiento acelerado. Dado que nuestro protocolo implicaba una discreta aceleración del tratamiento centraremos la discusión en la comparación con los estudios canadiense y START-B.

Si analizamos detenidamente las características de las pacientes incluidas en dichos estudios, podemos observar que se trata de pacientes con tumores altamente seleccionados (Tablas 12a,b). En el estudio canadiense (Whelan et al. 2002; Whelan et al. 2010) se incluyeron 1234 pacientes aleatorizadas a recibir radioterapia a dosis de 42.5 Gy en 16 fracciones (durante 3 semanas) frente al fraccionamiento convencional (50 Gy en 25 fracciones durante 35 días). En cuanto a las características de las pacientes, el 75% tenía una edad al diagnóstico superior a los 50 años. En relación al tamaño tumoral, aunque se aceptaban tumores hasta 5 centímetros, solo el 20% de las pacientes tenía tumores superiores a 2 centímetros (51% de pacientes con tumores entre 1 y 2 centímetros). El 80% de los tumores presentaban un grado de diferenciación 1-2, con márgenes quirúrgicos negativos por lo que no se le realizó boost a ninguna de ellas. No se incluyeron pacientes N+. El 71% de los tumores tenía expresión positiva del receptor de estrógenos. En cuanto al tamaño de la mama, se excluyeron pacientes con contorno mamario mayor de 25 centímetros.

En el caso del estudio START-B (Bentzen et al. 2008b), se incluyeron 2215 mujeres aleatorizadas a recibir 40 Gy en 15 fracciones (durante 3 semanas) frente al tratamiento estándar. Las características de las pacientes son menos restrictivas que en el estudio canadiense, pero sigue habiendo una selección clara respecto a los pacientes que por sus características tumorales tienen mejor pronóstico, constituyendo las pacientes de peor pronóstico un porcentaje despreciable del total. Así, el 81.2% de las pacientes eran mayores de 50 años (el 69.8% de ellas estaba entre 50 y 69 años). En cuanto al tamaño tumoral, se incluyeron tumores pT1-pT3a, constituyendo el 74.7% tumores entre 1 y 2 centímetros, y solo el 9.6% presentaba un tamaño de 3 centímetros. Se incluyeron pacientes pN0-pN1, siendo solo el 24% de las pacientes pN+. Solo 22.3% de las pacientes tenía tumores grado 3. Se incluyeron pacientes con márgenes positivos (≥ 1 mm), realizándose boost (secuencial y a 2 Gy por fracción) en un 41.4% de las pacientes. En esta serie no se valoraron los receptores estrogénicos, pero si que se disponía de información del número de pacientes tratadas con hormonoterapia (tamoxifeno u otra modalidad), siendo el 88% de pacientes. En el estudio se especifica que el tratamiento hormonal solo se administró a aquellas pacientes con receptores estrogénicos positivos. En

cuanto al tamaño de la mama, solo un 9.9% presentaba un tamaño grande siendo pequeñas el 55.6%, no definiéndose en el estudio el punto de corte para la clasificación de esta variable.

Tabla 12a. Características generales de los grupos experimentales (tratamientos hipofraccionados acelerados) de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie

Variable	Estudio Canadiense*	Estudio START-B*	Serie HUGCDN
Edad (> 50 años)	75%	81.2%	73.1%
Tamaño tumor (2-5 cm)	20%	35.5%	19.7%
pN	0% pN+	25.3% pN+	46.4% pN+
Grado 3	20%	24.1%	30.9%
Márgenes quirúrgicos	0% positivos	Incluidos +, no especificado	15% márgenes +
	No boost	Boost: 43.8%	Boost: 63.4%
RT nodal	0%	7.4%	36.9%
Tratamiento sistémico	HT: 41%. QT:11%	HT: 88%. QT: 21%	HT: 87%. QT:63%
Receptores hormonales	71% RE+	No disponible#	86% RE+
Tamaño mama	<25 centímetros	Grandes: 9.9%	Todos los tamaños
		Medianas: 34.5%	
		Pequeñas: 55.6%	

* Estudios canadiense y START-B: n = 622, n = 1110, respectivamente. N = 301 en nuestra serie.
# 88% de las pacientes recibieron tratamiento hormonal en base a la positividad del RE.

Si analizamos las características de las pacientes de nuestra serie, sobre un total de 301 pacientes, el 26.9% presentaba edad menor a 50 años. En relación al tamaño tumoral el 19.9% eran pT2 y un 1% pT3, objetivando en el 42.6% de las pacientes afectación ganglionar (frente al 100% de pacientes pN0 en el estudio canadiense y 24% de pacientes pN+ en el estudio START-B). El 30.9% de las pacientes de nuestra serie tenía un grado 3 de diferenciación celular. En cuanto al estado de los márgenes quirúrgicos, el 63.4% de los tumores presentaban márgenes a < 1 cm, destacando un 15.0% considerados positivos (≤ 1 mm). El tamaño de la mama no se recogió en nuestra serie, pero no hubo restricción alguna en cuanto a esta variable.

Ni el estudio canadiense ni el START-B recoge la información acerca del subtipo molecular. En nuestra serie, el 86.0% presentan subtipos luminales y el 14.0% restante presentaba subtipos moleculars desfavorables (Her-2 sobreexpresado, triple negativo).

Tabla 12b. Características generales de los grupos control (fraccionamiento estándar) de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie

Variable	Estudio Canadiense*	Estudio START-B*	Serie HUGCDN
Edad (> 50 años)	76%	77.5%	73.1%
Tamaño tumor (2-5 cm)	19%	36.2%	19.7%
pN	0% pN+	21.5% pN+	46.4% pN+
Grado 3	19%	23.6%	30.9%
Márgenes quirúrgicos	0% positivos No boost	Incluidos +, no especificado Boost: 41.4%	15% márgenes + Boost: 63.4%
RT nodal	0%	7.1%#	36.9%
Tratamiento sistémico	HT: 41%. QT:11%	HT: 88.6%. QT: 23.4%	HT: 87%. QT:63%
Receptores hormonales	71% RE+	No disponible^	86% RE+
Tamaño mama	<25 centímetros	Grandes: 18.4% Medianas: 72.2% Pequeñas: 9.4%	Todos los tamaños

* Estudios canadiense y START-B: n = 612, n = 1105, respectivamente. N = 301 en nuestra serie.
# Secuencial a 2Gy/fracción
^ 88% de las pacientes recibieron tratamiento hormonal en base a la positividad del RE.

Como vemos, el ensayo canadiense está constituido por un grupo muy favorable de pacientes, el START-B aunque más permisivo cuenta con un porcentaje bajo de pacientes de pronóstico desfavorable, mientras que nuestra serie contabiliza un porcentaje considerable de pacientes con características desfavorables (afectación ganglionar >40% y pobremente diferenciados >30%).

Los resultados en cuanto a control local y supervivencia en el estudio canadiense y START-B (con un seguimiento medio de 5 y 12 años y de 6 y 10 años, respectivamente) son totalmente equiparables a los conseguidos en nuestra serie, siendo incluso discretamente superiores tanto al compararlos con el brazo experimental como con el

brazo control de dichos estudios (Tablas 13a,b). Sin embargo, el limitado seguimiento de nuestra serie nos hace ser prudentes. Es imprescindible un tiempo de seguimiento más prolongado para comprobar que este incremento en todos los análisis de supervivencia se sigue manteniendo en el tiempo. Además es de destacar que, como se mencionó anteriormente, las características de nuestra serie eran más desfavorables que en los estudios referidos, lo cual apoya la ventaja obtenida en nuestros resultados.

Tabla 13a. Supervivencia tras 5 años de seguimiento obtenida en los brazos experimentales de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie

Supervivencia	Estudio Canadiense*	Estudio STAR-B*	Serie HUGCDN
Libre de recaída local	97.2	98.0	98.6
Libre de recaída loco-regional	No especifica	97.8	98.6
Libre de metástasis	No especifica	92.4#	99.1
Libre de enfermedad	97.2	89.4	97.2
Absoluta	92.3	92.0#	95.4

* Estudios canadiense y START-B: n = 622, n = 1110, respectivamente. N = 301 en nuestra serie.
# La supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global del grupo hipofraccionado fue mejor que la del grupo control (p= 0.01 y p = 0.03, respectivamente).

Tabla 13b. Supervivencia tras 5 años de seguimiento obtenida en los brazos control de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie

Supervivencia	Estudio Canadiense*	Estudio STAR-B*	Serie HUGCDN
Libre de recaída local	96.2	96.7	98.6
Libre de recaída loco-regional	No especifica	96.7	98.6
Libre de metástasis	No especifica	89.8#	99.1
Libre de enfermedad	96.8	85.94	97.2
Absoluta	91.7	89.0#	95.4

* Estudios canadiense y START-B: n = 612, n = 1105, respectivamente. N = 301 en nuestra serie.
# La supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global del grupo hipofraccionado fue mejor que la del grupo control (p= 0.01 y p = 0.03, respectivamente).

Para sustentar estas conclusiones comparamos nuestra serie con los brazos control de otros estudios fase III (TARGIT-A, ELIOT) en los que las pacientes presentaban criterios de selección más restrictivos que los de nuestra serie (Tabla 14). Efectivamente, se objerivó que nuestros resultados eran igualmente equiparables a los obtenidos en estos estudios (Tabla 15).

Tabla 14. Características generales de los grupos control (fraccionamiento estándar) de los estudios utilizando radioterapia parcial acelerada, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie

Variable	TARGIT-A*	ELIOT*	Serie HUGCDN
Edad (> 50 años)	99% (>45 años)	93%	73.1%
Tamaño tumor (2-5 cm)	15%	16%	19.7%
pN	16% pN+	27% pN+	46.4% pN+
Grado 3	15%	23%	30.9%
RT nodal	0%	0%	36.9%
Boost RT	No especificado	100%	63.5%
Tratamiento sistémico	HT: 67%. QT: 13%	HT: 74%. QT: 7% HT + QT: 15%	HT: 87%. QT:63%
Subtipo molecular	No especificado	Luminar A: 37% Luminar B: 55% HER2: 4% Triple negativo: 5%	Luminar A: 31.6% Luminar B: 54.4% HER2: 4% Triple negativo: 10%

* Estudios TARGIT-A y ELIOT: n = 1119, n = 654, respectivamente. N = 301 en nuestra serie.

Tabla 15. Supervivencia tras 5 años de seguimiento obtenida en los brazos control (fraccionamiento estándar) de los estudios utilizando radioterapia parcial acelerada, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie

Supervivencia	TARGIT-A*	ELIOT*	Serie HUGCDN
Libre de recaída local	98.7	99.6	98.6
Libre de recaída loco-regional	No especifica	99.2	98.6
Libre de metástasis	No especifica	95.2	99.1
Libre de enfermedad	95.6	No especifica	97.2
Absoluta	94.7	96.9	95.4

* Estudios TARGIT-A y ELIOT: n = 1119, n = 654, respectivamente. N = 301 en nuestra serie.

Dentro de los objetivos de esta Tesis Doctoral, tal y como se ha especificado previamente, está la valoración de la toxicidad comparándola con respecto a otros esquemas hipofraccionados y al esquema convencional. Se hará el estudio en relación con la toxicidad tardía.

Es preciso aclarar que la toxicidad fue recogida según los criterios de la escala CTCAE versión 4.03 mediante exploración física realizada por los distintos médicos especialistas del Servicio. Esta escala de toxicidad desglosa minuciosamente todos los posibles efectos adversos tal y como se ha detallado previamente, pero a efectos prácticos y para podernos comparar con el estudio canadiense que utiliza la escala RTOG/EORTC, se han agrupado los efectos en cutáneos y subcutáneos, siendo extremadamente minuciosos a la hora de describir los efectos adversos (Tablas 16 a, b). En relación a la toxicidad cutánea la mayoría de las pacientes no presentaron efectos adversos (grado 0), siendo el único efecto destacable la hiperpigmentación leve, por lo que se consideró como referente para la comparación de ambos grupos. Sin embargo, la diferente graduación de la pigmentación en las escalas mencionadas previamente, ha condicionado de forma notable los diferentes resultados observados entre los grupos analizados, de manera que, aunque la mayoría de las hiperpigmentaciones registradas en nuestro estudio fueron leves, su extensión condicionó un grado superior de toxicidad, yendo en detrimento de nuestra serie.
Al comparar la toxicidad subcutánea, aunque dentro de límites aceptables, se ha observado un mayor porcentaje en nuestra serie (Tabla 16 a, b). Dicho resultado podría justificarse por el hecho de que un 63% de nuestras pacientes recibieron boost mientras que ninguna de las pacientes del estudio canadiense recibió ese incremento de dosis.

Tabla 16a. Toxicidad tardía cutánea y subcutánea obtenida en los brazos experimentales de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie

Toxicidad	Estudio Canadiense*	Estudio START-B*	Serie HUGCDN
Cutánea (grados 1-3)	13%	-	38.5%#
Subcutánea (grados 1-3)	34%	-	42.8%#

* Estudios canadiense y START-B: n = 622, n = 1110, respectivamente. N = 301 en nuestra serie.
# Dado que la toxicidad se recogió desglosada, se tomó el efecto secundario producido con mayor relevancia (hiperpigmentación para la toxicidad tardía cutánea e induración para la toxicidad tardía subcutánea).

Tabla 16b. Toxicidad tardía cutánea y subcutánea obtenida en los brazos controles de los estudios canadiense y START-B, así como de las pacientes incluidas en nuestra serie

Toxicidad	Estudio Canadiense*	Estudio START-B*	Serie HUGCDN
Cutánea (grados 1-3)	18%	-	38.5%#
Subcutánea (grados 1-3)	40%	-	42.8%#

* Estudios canadiense y START-B: n = 612, n = 1105, respectivamente. N = 301 en nuestra serie.
# Dado que la toxicidad se recogió desglosada, se tomó el efecto secundario producido con mayor relevancia (hiperpigmentación para la toxicidad tardía cutánea e induración para la toxicidad tardía subcutánea).

En relación al estudio START-B la valoración de la toxicidad fue realizada mediante fotografías, utilizando una escala con tres posibles valores: 0, leve y severo. Esto hecho hizo que la comparación entre ambas series no fuera posible.

En nuestra serie no se recogió la toxicidad cardiaca, pulmonar ni a nivel de plexo braquial de manera sistemática durante la recolección de datos de las pacientes. No obstante, se está realizando a posteriori la valoración de este tipo de toxicidades, no habiéndose detectado hasta ahora ningún caso en relación con dichas toxicidades.

Podemos decir que en nuestra serie, las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales que reciben como primer tratamiento cirugía conservadora y posteriormente radioterapia, utilizando los esquemas hipofraccionados acelerados descritos, presentan unas ratios de supervivencia excelentes asi como de toxicidad crónica muy leves. No sólo esto, sino que la confianza en estos esquemas hipofraccionados nos ha hecho avanzar en otros esquemas que exploten el potencial beneficio del hipofraccionamiento acelerado, aumentando la dosis por fracción y acortando aún más el tiempo de tratamiento.

A nuestros resultados habría que añadir, además, las ventajas derivadas del acortamiento del tiempo de tratamiento a nivel de la calidad de vida de las pacientes, coste económico, gestión de las unidades de tratamiento, etc… lo cual constituirá un tema futuro a estudio.

CAPÍTULO IV

RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA ACELERADA EN EL CÁNCER DE MAMA LOCO-REGIONALMENTE AVANZADO

CAPÍTULO IV: RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA ACELERADA EN EL CÁNCER DE MAMA LOCO-REGIONALMENTE AVANZADO

1. INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante está considerada hoy en día el tratamiento estándar del cáncer de mama localmente avanzado, incrementándose su uso en los últimos años en pacientes con estadios iniciales pero con una relación tumor – tamaño mama no apta para un tratamiento quirúrgico conservador adecuado.

Sin duda alguna, el principal beneficio de este tipo de tratamiento es aumentar la proporción de pacientes que puedan ser tratadas con cirugía conservadora pese al avanzado estadio clínico. Numerosos estudios prospectivos (randomizados o no) han demostrado el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante, permitiendo realizar cirugía conservadora en pacientes que de entrada hubiera sido impensable dadas las características del estadio tumoral (Makris et al. 1998).

A pesar de este reconocido papel, son muchas las incertidumbres en relación a garantizar un correcto control local y regional, encontrándonos algunos trabajos que muestran tasas de recurrencia inaceptables (Broet et al. 1999; Rouzier et al. 2001).

Las indicaciones para la realización de cirugía conservadora tras quimioterapia neoadyuvante con tasas aceptables de control loco-regional siguen originando importantes controversias. En este escenario, la radioterapia adyuvante juega sin duda alguna, un importante papel.

Como ya ha quedado ampliamente demostrado (nivel de evidencia I), la radioterapia adyuvante tras cirugía conservadora es hoy por hoy el tratamiento estándar de pacientes con tumores en estadios iniciales, presentando el mismo control local y supervivencia global que los obtenidos con mastectomía. En cuanto al esquema óptimo de tratamiento,

ya hemos visto como la radioterapia hipofraccionada parece tener al menos la misma efectividad y seguridad (si no más en algunos estudios como el START-B) que el esquema estándar, por lo que dichos esquemas están constituyendo ya el tratamiento estándar en este tipo de pacientes. Desafortunadamente no se puede decir lo mismo para las pacientes con estadios avanzados tratadas inicialmente con quimioterapia neoadyuvante, ya que no existe ningún estudio fase III al respecto, avalando su eficacia y seguridad.

Otros problemas con los que nos encontramos son la dosis total a administrar, las discrepancias existentes sobre la indicación del boost, así como la indicación de la irradiación nodal en función de la respuesta al tratamiento primario. Por todo esto, si bien los criterios referentes a la administración de radioterapia adyuvante tras quimioterapia primaria y cirugía conservadora no están bien establecidos, se asumen de forma tácita los criterios establecidos para tumores en estadios localizados tratados de forma inicial con cirugía conservadora. No obstante, la base de la que partimos es totalmente diferente, dado que en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante el resultado patológico se ha modificado según la respuesta al tratamiento. Por ello, es posible que algunas pacientes puedan ser infra-tratadas o bien sobre-tratadas.

Dada la importante heterogeneidad existente entre los pocos trabajos encontrados en la literatura utilizando radioterapia hipofraccionada tras quimioterapia neoadyuvante (tratamientos sistémicos diferentes, distintas indicaciones de radioterapia, falta de información acerca de los tipos moleculares, etc), el objetivo de nuestro estudio es valorar el control loco-regional, así como la supervivencia global, en esta serie de pacientes con estadios avanzados y tratadas con quimioterapia neoadyuvante, y compararnos a su vez con nuestra propia serie de pacientes con estadios iniciales y tratadas de forma inicial con cirugía, con las ventajas y desventajas inherentes a estudios hechos en una única institución . Es decir, por un lado existe una homogeneidad en los tratamientos al ser realizados por el mismo grupo de especialistas utilizando iguales protocolos y con la misma tecnología, pero por otro lado, el número de pacientes es reducido así como el periodo de seguimiento.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Pacientes

La serie estaba compuesta por un total de 157 pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama con estadios clínicos avanzados, tratadas todas ellas con quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía conservadora. Las pacientes fueron remitidas a nuestro Servicio procedentes de cinco centros hospitalarios diferentes entre marzo de 2007 y agosto de 2012 para recibir tratamiento radioterápico adyuvante.

Las características de la serie vienen descritas en la tabla 1. La mayoría de las pacientes tenían una edad al diagnóstico comprendida entre los 40 y los 49 años de edad (n = 62, 39.5%). Veintinueve pacientes (18.4%) fueron diagnosticadas con menos de 40 años. Dado que la edad al diagnóstico estaba mayoritariamente localizada por debajo de los 50 años, la mayoría de ellas no eran menopáusicas en el momento del diagnóstico.

Tabla 1. Descripción de variables demográficas

Variable	**n**	**%**
Edad (años)		
<30	4	2.5
30-39	25	15.9
40-49	62	39.5
50-59	41	25.1
≥60	25	15.9
Menopausia		
Sí	65	41.4
No	92	58.6

Tabla 2. Descripción de variables clínicas relacionadas con el tumor

Variable	**n**	**%**
Mama afectada		
Derecha	75	47.8
Izquierda	82	52.2
Localización tumoral		
CSE	62	39.5
CSI	15	9.6
CIE	13	8.3
CII	6	3.8
UCSS	19	12.1
UCEE	17	10.8
UCIInt	2	1.3
UCII	4	2.5
Retroareolar	18	11.5
Multifocal	1	0.6
Tamaño (cT)		
cT1	18	11.5
cT2	102	65.0
cT3	25	15.9
cT4	12	7.6
Afectación ganglionar preQT		
N-	71	45.2
N+	86	54.8
Estadio clínico		
I	10	6.4
IIA	51	32.5
IIB	62	39.5
IIIA	20	12.7
IIIB	12	7.6
IIIC	2	1.3

Abreviaturas: CSE, cuadrante superior externo; CSI, cuadrante superior interno; CIE, cuadrante inferior externo; CII, cuadrante inferior interno; UCSS, unión de cuadrantes superiores; UCEE, unión de cuadrantes externos; UCIInt, unión de cuadrantes internos; UCII, unión de cuadrantes internos.

En cuanto a la localización de los tumores, se observó predominio de la localización tumoral en la mama izquierda, siendo su ubicación más frecuente en el cuadrante supero-externo (39.5%) seguido de la unión de cuadrantes superiores, tal y como se detalla en la Tabla 2.

Como ya hemos referido, se trata de pacientes con estadíos clínicos avanzados, con un porcentaje superior al 60% de estadíos IIB-III. Un porcenje importante de las pacientes presentaron tumores cT2 (n = 102, 65.0%), existiendo 37 pacientes con tumores más avanzados (cT3-cT4, 23.5%). Respecto a la afectación ganglionar, el 54.8% de las pacientes presentaban afectación ganglionar prequimioterapia (N positivo)

No se excluyó a ninguna paciente por ningún criterio específico, de tal manera que se incluyeron pacientes de cualquier edad, cualquier tamaño de mama, márgenes quirúrgicos positivos y receptores hormonales negativos.

2.2. Tratamiento

Todas las pacientes fueron tratadas inicialmente con quimioterapia neoadyuvante. Aunque se utilizó una amplia variedad de esquemas (hasta ocho tipos diferentes), los más utilizados fueron Fluoruracilo + Epirrubicina + Ciclofosfamida (FEC)-Taxol (administrado al 43.9% de la serie) y FEC-Taxotere (administrado al 31.8% de la serie). Tras dicho tratamiento, todas las pacientes fueron sometidas a cirugía conservadora, ya que obtuvieron respuesta clínica parcial o total que permitió cumplir con los criterios de resecabilidad.

En cuanto al abordaje del tratamiento axilar, es preciso señalar que de las 71 pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico, a 30 se les realizó biopsia selectiva del ganglio centinela pre-quimioterapia, con resultado negativo en todas ellas. Sin embargo, a 5 de este subgrupo, pese a no tener afectación ganglionar pre-quimioterapia, fueron sometidas a vaciamiento axilar post-quimioterapia (durante la intervención quirúrgica de la mama), debido a que fueron tratadas durante el periodo de validación de la técnica de biopsia

selectiva del ganglio centinela, o bien a que eran pacientes con células tumorales aisladas. Al resto de pacientes con axila clínicamente negativa (n = 41), solo se les realizó valoración axilar mediante ecografía (sin biopsia selectiva del ganglio centinela), por lo que todas precisaron vaciamiento axilar post-quimioterapia durante la intervención de la mama.

De las 86 pacientes estadiadas como N+ (pre-quimioterapia), a 17 se les realizó biopsia selectiva de ganglio centinela pre-quimioterapia, porque clínica y radiológicamente eran negativas, siendo positiva la biopsia del ganglio centinela, por lo que fueron consideradas N+. Al resto de pacientes N+ (n = 69), no se les realizó biopsia selectiva del ganglio centinela, por ser ya positivas de inicio, bien por la clínica, la imagen o PAAF. A un total de 80 pacientes se les realizó vaciamiento axilar post-quimioterapia.

Un total de 126 pacientes se les realizó vaciamiento axilar.

El número de pacientes con respuesta patológica completa fue de 31, lo que supone el 19.7% de la serie.

Referente al estado de los márgenes quirúrgicos, un total de 27 pacientes (17.2%) presentaban bordes iguales o inferiores a 1 mm, 56 pacientes (35.7%) entre 1.1 y 9.9 mm , teniendo el 47.1% unos márgenes iguales o mayores a 10 mm (Tabla 3).
Todas las pacientes recibieron radioterapia adyuvante sobre el volumen mamario, incluyendo las áreas ganglionares (niveles I, II, III y supraclavicular) en caso de afectación ganglionar.

Tabla 3. Descripción de parámetros relacionados con la cirugía tras el tratamiento quimioterápico neoadyuvante

Variable	**n**	**%**
Bordes libres		
≤ 1mm	27	17.2
1.1-9.9 mm	56	35.7
≥ 10mm	74	47.1
Estado del ganglio centinela		
Negativo	30	19.2
Positivo	17	10.8
No realizado	110	70.0
Vaciamiento axilar		
No	31	19.7
Sí	126	80.3

El esquema de tratamiento utilizado fue radioterapia hipofraccionada acelerada. Las pacientes con márgenes quirúrgicos libres (> 1 mm) fueron programadas para recibir sobre el lecho tumoral un boost concomitante, con una dosis total de 58.75 Gy a 2.35 Gy/fracción (5 semanas), mientras en el resto del volumen mamario se administraron 50 Gy a fraccionamiento convencional (total 25 fracciones durante 5 semanas). En cuatro pacientes no se administró boost recibiendo todo el volumen mamario una dosis de 47 Gy (2.35 Gy/fracción).

Aquellas pacientes con bordes ≤ 1 mm (considerados afectos en nuestra serie), fueron programadas para ser tratadas de la misma forma alcanzando una dosis total de 63.45 Gy en el lecho de tumorectomía (27 fracciones, 2.35 Gy/fracción).

Las pacientes con afectación ganglionar diagnosticada por anatomía patológica (tanto pre como post-quimioterapia), y todas aquellas que siendo consideradas N negativa de entrada no habían sido valoradas con biopsia selectiva de ganglio centinela, recibieron además tratamiento con radioterapia sobre las áreas ganglionares anteriormente referidas, según

fraccionamiento estándar (50 Gy, 2 Gy/fracción, 25 fracciones). Tres pacientes recibieron boost axilar por criterio de su médico. Hubo 5 pacientes, que pese a tener biopsia selectiva del ganglio centinela pre-quimioterapia negativo, fueron irradiadas a nivel ganglionar.

Un total de 132 pacientes (84%) recibieron irradiación nodal.

Además de la radioterapia, las pacientes recibieron otros tratamientos adyuvantes según protocolo. Así, 53 pacientes (33.8%) recibieron tratamiento con Herceptín™, y 119 (75.8%) tratamiento hormonal. Ninguna paciente de la serie recibió quimioterapia postcirugía.

Tabla 4. Descripción de parámetros relacionados con el tratamiento adyuvante

Variable	**n**	**%**
Dosis mama (Gy)		
47	4	2.5
58.75	144	91.7
63.45	9	5.7
Dosis axila (Gy)		
45	3	2.3
50*	129	97.7
Herceptín		
Sí	53	33.8
No	100	63.7
Dato no disponible	4	2.5
Hormonoterapia		
Sí	119	75.8
No	38	24.2
Quimioterapia		
Sí	156	100

*Tres pacientes a las que se les prescribió una dosis en la axila de 50 Gy, por sus características tumorales recibieron un boost hasta los 55, 56.25 y 58.40 Gy.

2.3. Descripción anatomopatológica de los tumores y subtipo molecular

Dado que todas las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente tras la quimioterapia neoadyuvante, la disponibilidad de datos procedentes de los análisis de anatomía patológica vino condicionada por la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante.

La mayoría de los tumores fueron de tipo carcinoma ductal infiltrante (n = 142, 90.4%).

Respecto al tamaño tumoral patológico, la mayoría de las pacientes eran pT1 (49.0%), lo que unido a las 31 pacientes que presentaron respuesta patológica completa, refleja la alta tasa de respuesta de estos tumores al tratamiento, ya que solo el 11.5% de las pacientes eran inicialmente cT1.

En cuanto al estado ganglionar axilar, la mayoría fueron pN0, siendo el estadio II el predominante (n = 58, 36.9%).

Se observó invasión vascular en 28 pacientes (17.8%) e invasión perineural en 12 pacientes (7.6%).

Se llevó a cabo un estudio del estado de los receptores hormonales, con el objetivo de clasificar a los tumores según el subtipo molecular. La mayoría de las pacientes presentó expresión positiva para los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP). Así, un total de 116 pacientes (73.9%) fue RE+ y 103 pacientes (65.6%) fue RP+.

La expresión del receptor Her2/neu fue determinada mediante HercepTest™, según las instrucciones del fabricante, siendo positiva para el 31.8% de las pacientes (Tabla 6).

Conociendo la expresión de los receptores de progesterona, Her2/neu y Ki67 (o en su defecto el grado de diferenciación celular), se procedió a clasificar a los tumores según el subtipo molecular (Perou et al. 2000):

- Subtipo luminar A: tumores RE+ y/o RP+ y HER2-.

- Subtipo luminar B: tumores RE+ y/o RP+ y HER2+, o bien tumores RE+ y/o RP+ y HER2- pero con expresión del marcador de proliferación celular Ki67 por encima del 15% (Goldhirsch et al. 2011).
- Subtipo Her2/neu: tumores RE-, RP- y HER2+.
- Subtipo triple negativo: tumores con expresión negativa del RE, el RP y HER2.

Según esta clasificación, la mayoría de tumores de la presente serie fueron clasificados como luminales (n = 118, 75.1%), siendo minoritaria la presencia de tumores triple negativos y de tipo Her2/neu (Tabla 6).

Tabla 5. Descripción de variables patológicas relacionadas con el tumor

Variable	**n**	**%**
Tipo histológico		
Carcinoma ductal infiltrante	142	90.4
Carcinoma lobulillar infiltrante	15	9.6
Tamaño (pT)		
pT in situ	7	4.5
pT0	30	19.1
pT1	77	49.0
pT2	34	21.7
pT3	2	1.3
pT4	3	1.9
pTx	4	2.5
Afectación ganglionar (pN)		
pN0	94	59.9
pN1	47	29.9
pN2	13	8.3
pN3	2	1.3
pNx	1	0.6
Estadio		
I	46	29.4
II	58	36.9
III	18	11.5
RPC	31	19.7

ND	4	2.5
Grado de diferenciación		
1	34	21.7
2	66	42.0
3	49	31.2
ND	8	5.1
Invasión vascular		
Sí	28	17.8
No	109	69.4
No disponible	20	12.8
Invasión perineural		
Sí	12	7.6
No	125	79.6
ND	20	12.8

Abreviaturas: ND, no disponible; RPC, respuesta patológica completa.

Tabla 6. Descripción de variables moleculares

Variable	**n**	**%**
Receptor de estrógenos		
Negativo	41	26.1
Positivo	116	73.9
Receptor de progesterona		
Negativo	54	34.4
Positivo	103	65.6
HercepTest™		
Negativo	106	67.5
Positivo	50	31.8
No disponible	1	0.6
Tipo molecular		
Triple negativo	22	14.1
Her2/neu	17	10.8
Luminal A	36	22.9
Luminal B	82	52.2

3. RESULTADOS

3.1. Análisis de Supervivencia

Las pacientes de esta serie fueron diagnosticadas entre marzo de 2007 y agosto de 2012, cerrándose el seguimiento de la misma en diciembre de 2013. La media de seguimiento para la supervivencia absoluta fue de 46.9 meses. Tal y como se detalla en la tabla 7, se han registrado 3 recaídas locales (1.9 %), 2 recaídas ganglionares (1.3%) y 13 recaídas a distancia (8.3%). Un total de 8 pacientes murieron por el tumor y se registró un total de 9 fallecimientos durante el seguimiento (5.7%). Estos datos de supervivencia muestran unos buenos resultados, con un excelente control local.

Las características de las 3 pacientes que sufrieron recaída local fueron las siguientes: una de ellas contaba con 74 años de edad, presentaba un tumor cT3 con un subtipo molecular triple negativo con borde quirúrgico menor de 1 mm tras la resección tumoral. Recibió una dosis total de radioterapia de 58.75 Gy en lecho de tumorectomía. La segunda paciente contaba con 60 años de edad, presentó al diagnóstico un tumor cT2 de subtipo luminal A con borde quirúrgico a menos de 1 mm y recibió una dosis total de 58.75 Gy. La tercera paciente, contaba con 35 años de edad, un tumor cT3 subtipo Her2 sobreexpresado, con borde quirúrgico entre 1.1 y 9.9 mm (6 mm), recibiendo una dosis total de 63.45 Gy en lecho de tumorectomía.

Las características de las 2 pacientes que sufrieron recaída ganglionar fueron las siguientes: una de ellas contaba con 38 años de edad, presentaba un tumor cT2 con un subtipo molecular triple negativo con borde quirúrgico a más de 10 mm tras la resección tumoral. Recibió una dosis total de radioterapia de 58.75 Gy en lecho de tumorectomía. La segunda paciente contaba con 39 años de edad, presentó al diagnóstico un tumor cT3 de subtipo luminal B con borde quirúrgico a menos de 1 mm y recibió una dosis total de 58.75 Gy. En ambos casos se administraron 50 Gy sobre las cadenas ganglionares. En las dos pacientes persistía la afectación ganglionar axilar tras quimioterapia neoadyuvante.

Tabla 7. Supervivencia y seguimiento (media ± DE) de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante

Supervivencia	**n**	**%**	**Seguimiento** (meses)
SLRL	3	1.9	46.5 ± 15.8
SLRG	2	1.3	46.7 ± 15.8
SLRLG	5	3.2	46.4 ± 15.8
SLM	13	8.3	45.6 ± 16.6
SLE	15	9.6	45.3 ± 16.5
SCE	8	5.1	46.9 ± 15.7
SA	9	5.7	46.9 ± 15.7

Abreviaturas: SLRL, supervivencia libre de recaída local; SLRG, supervivencia libre de recaída ganglionar; SLRLG, supervivencia libre de recaída loco-ganglionar; SLM, supervivencia libre de metástasis; SCE, supervivencia causa-específica; SA, supervivencia absoluta; DE, desviación estándar.

El control local a los 12, 24 y 60 meses fue del 100%, 99.4% y 96.3% respectivamente (Tabla 8). La supervivencia libre de recaída ganglionar fue del 100%, 99.4% y 98.5% respectivamente. La supervivencia libre de metástasis fue del 98.7% a los 12 meses y del 90.1% a los 60 meses. La supervivencia causa-específica fue del 100% a los 12 meses, siendo del 93.9% a los 5 años. Por su parte, la supervivencia global fue del 100% a los 12 meses y del 93.3% a los 5 años.

Tabla 8. Descripción de parámetros relacionados con la supervivencia

Tipo de supervivencia	**12 meses**	**24 meses**	**60 meses**
Libre de recaída local	100	99.4 ± 0.6	96.3 ± 2.4
Libre de recaída ganglionar	100	99.4 ± 0.6	98.5 ± 1.0
Libre de recaída loco-ganglionar	100	99.4 ± 0.6	94.8 ± 2.6
Libre de metástasis	98.7 ± 0.9	94.9 ± 1.8	90.1 ± 2.7
Libre de enfermedad	98.7 ± 0.9	94.9 ± 1.8	87.1 ± 3.5
Causa específica	100	98.1 ± 1.1	93.9 ± 2.5
Absoluta	100	98.1 ± 1.1	93.3 ± 2.6

Se procedió a analizar qué factores podrían estar asociados a la supervivencia en este grupo de 157 pacientes tratadas inicialmente con quimioterapia neoadyuvante. A diferencia de lo observado en el grupo de las pacientes operadas de inicio, diversos son los factores relacionados con la supervivencia de estas pacientes. Por ello, se procederá a describir los resultados para cada tipo de supervivencia.

3.1.1. Supervivencia libre de recaída local (SLRL)

La SLRL estuvo determinada por dos variables: la invasión vascular y la expresión del receptor de progesterona (RP). Así, aquellos pacientes con invasión vascular presentaban una menor tasa de SLRL, tal y como se observa en la Figura 1 (p = 0.038).

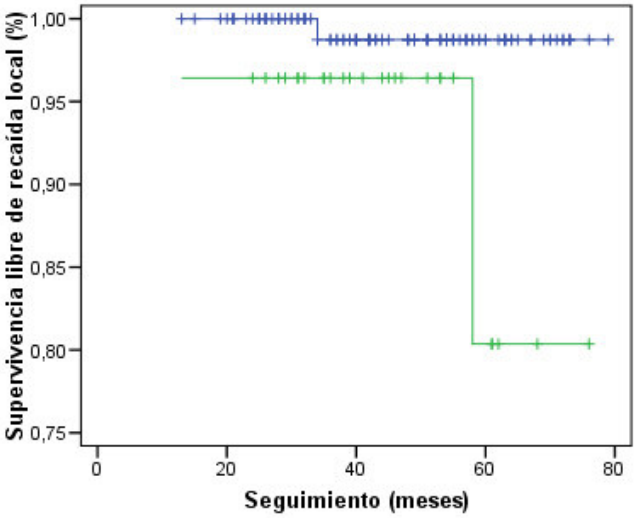

Figura 1. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recaída local. En color azul, los tumores sin evidencias de invasión vascular; en color verde, los tumores con invasión vascular (p = 0.038).

Para el caso de la expresión del receptor de progesterona, ningún paciente categorizado como RP+ recayó durante el periodo de tiempo que duró el seguimiento (Figura 2, p = 0.015). La expresión del receptor de estrógenos (RE) dio una significación marginal de p = 0.091, no siendo significativo en cualquier caso.

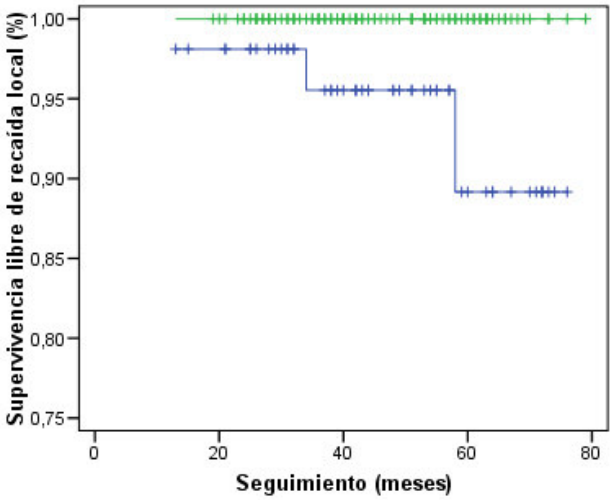

Figura 2. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recaída local. En color verde, los tumores con expresión positiva del receptor de progesterona; en color azul, los tumores con expresión negativa del receptor de progesterona (p = 0.015).

Ninguna de las otras variables analizadas se mostró significativamente asociada a la supervivencia libre de recaída local en esta serie de pacientes.

3.1.2. Supervivencia libre de recaída ganglionar (SLRG)

La SLRG estuvoo determinada en esta serie por la expresión del receptor de progesterona (RP). Tal y como se observó para la SLRL, ninguna paciente con tumores RP+ recayó a nivel ganglionar durante el periodo de tiempo que duró el seguimiento (Figura 3, p = 0.044). La expresión del RE no fue significativa (p = 0.405).

Ninguna otra variable se mostró significativamente asociada a la supervivencia libre de recaída ganglionar en esta serie de pacientes.

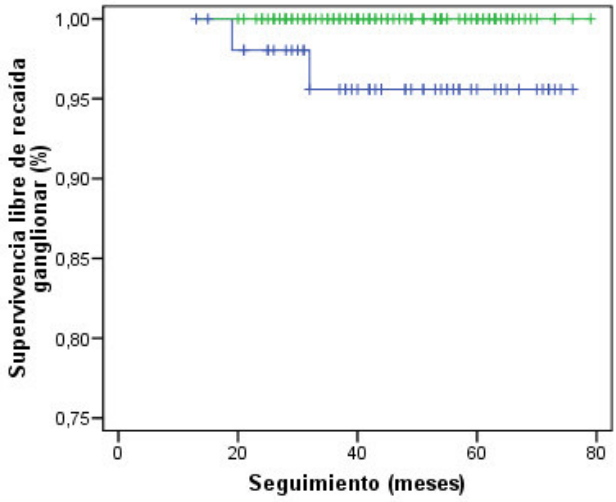

Figura 3. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recaída ganglionar. En color verde, los tumores con expresión positiva del receptor de progesterona; en color azul, los tumores con expresión negativa del receptor de progesterona (p = 0.044).

3.1.3. Supervivencia libre de recaída loco-ganglionar (SLRLG)

La SLRLG estuvo determinada en esta serie por diferentes variables: la invasión vascular, la expresión del RP, los bordes libres y el tratamiento con hormonoterapia.

Aquellos pacientes con invasión vascular presentaban una menor tasa de SLRLG (Figura 4, p = 0.025). Tal y como se ha descrito anteriormente, ninguna paciente con expresión positiva del RP recayó durante el periodo de seguimiento (Figura 5, p = 0.002). Respecto a los bordes libres de la pieza tumoral tras la tumorectomía, tal y como se observa en la Figura 6, aquellos tumores con bordes libres inferiores a 1 mm tenían una SLRLG inferior, no observándose diferencias respecto a bordes libres entre 1 y 9.99 mm o mayores a 10 mm (p = 0.028). Por último, aquellas pacientes que fueron tratadas con hormonoterapia tuvieron una mayor SLRLG (Figura 7, p = 0.036). Este resultado está asociado directamente al estado de expresión de los receptores de estrógenos y de progesterona. No obstante, la SLRLG no se asoció al subtipo molecular (p = 0.208).

Ninguna otra variable se mostró significativamente asociada a la supervivencia libre de recaída loco-ganglionar en esta serie de pacientes.

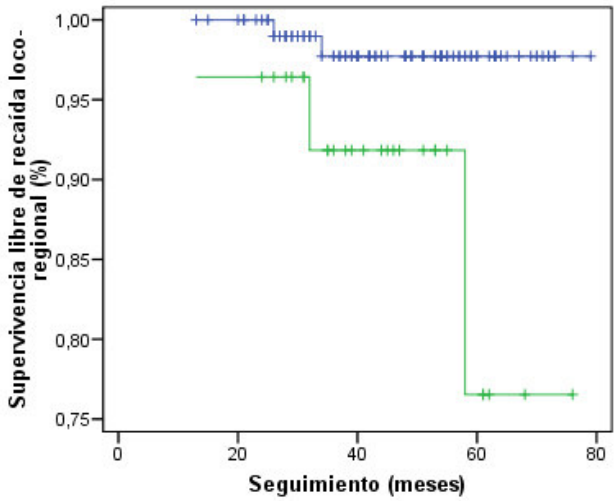

Figura 4. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recaída loco-ganglionar. En color azul, los tumores sin evidencias de invasión vascular; en color verde, los tumores con invasión vascular (p = 0.025).

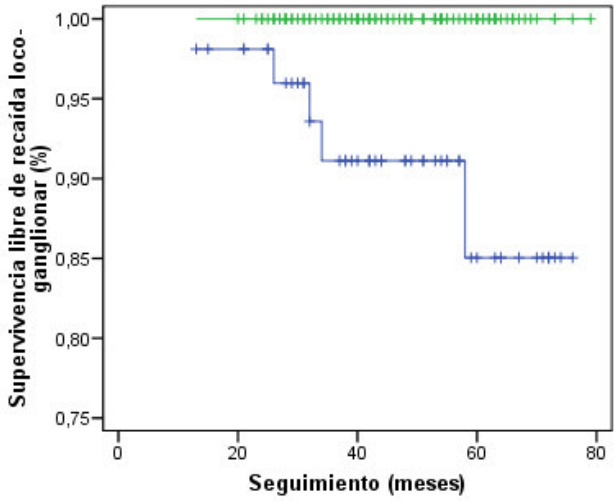

Figura 5. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recaída loco-ganglionar. En color verde, los tumores con expresión positiva del receptor de progesterona; en color azul, los tumores con expresión negativa del receptor de progesterona (p = 0.002).

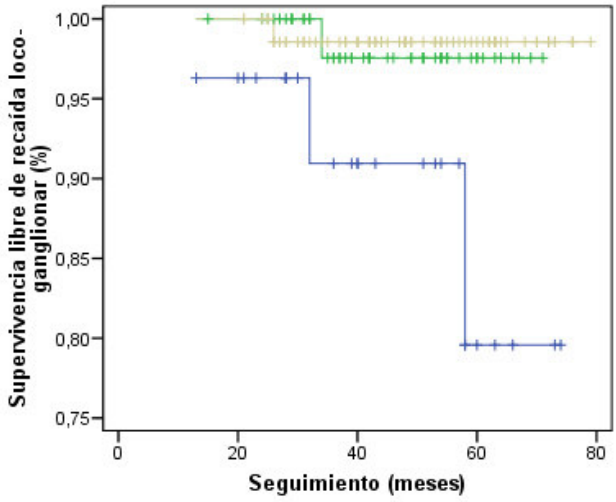

Figura 6. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recaída ganglionar. En color azul, los tumores con bordes libres ≤ 1 mm; en color verde, los tumores con bordes libres entre 1.1 y 9.99 mm; en color amarillo, los tumores con bordes libres ≥ 10 mm (p = 0.028).

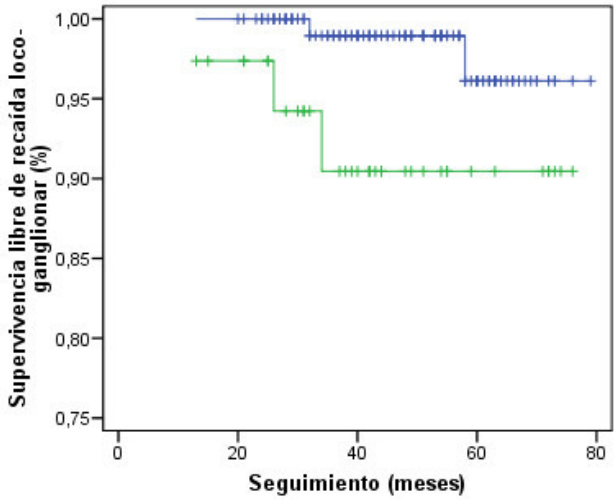

Figura 7. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recaída loco-ganglionar. En color azul, las pacientes que recibieron hormoterapia; en color verde, las pacientes que no fueron tratadas con hormonoterapia (p = 0.036).

3.1.4. Supervivencia libre de metástasis (SLM)

La SLM vino determinada en nuestra serie por diferentes variables: la expresión del RP, el subtipo molecular y el tratamiento con hormonoterapia.

El papel del RP se mantiene también en el control a distancia de la enfermedad, de tal manera que aquellos tumores con expresión positiva del RP tenían un mayor ratio de SLM (Figura 8, p = 0.027). La expresión del RE dio una significación marginal de p = 0.058. Estos resultados implican el estado de expresión de los receptores en la SLM, hecho que se traduce la asociación significativa observada respecto al subtipo molecular. Tal y como se observa en la Figura 9, aquellas pacientes con tumores triple negativo tenían una supervivencia libre de metástasis significativamente menor (p = 0.036).

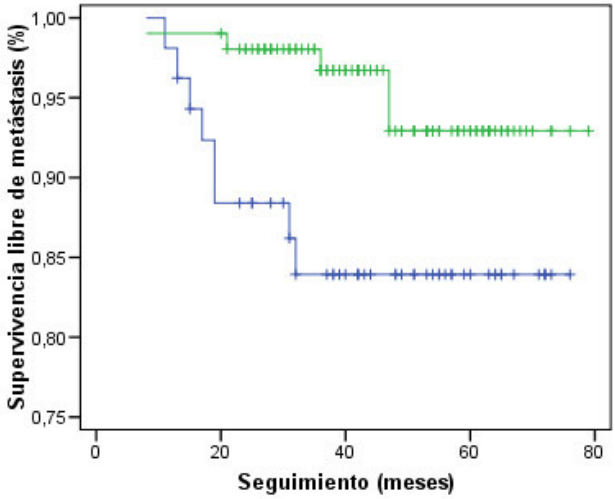

Figura 8. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de metástasis. En color verde, los tumores con expresión positiva del receptor de progesterona; en color azul, los tumores con expresión negativa del receptor de progesterona (p = 0.027).

En concordancia con estos resultados, aquellas pacientes que recibieron hormonoterapia tuvieron una mayor SLM (Figura 10, p = 0.031).

Ninguna otra variable se mostró significativamente asociada a la supervivencia libre de metástasis en esta serie de pacientes.

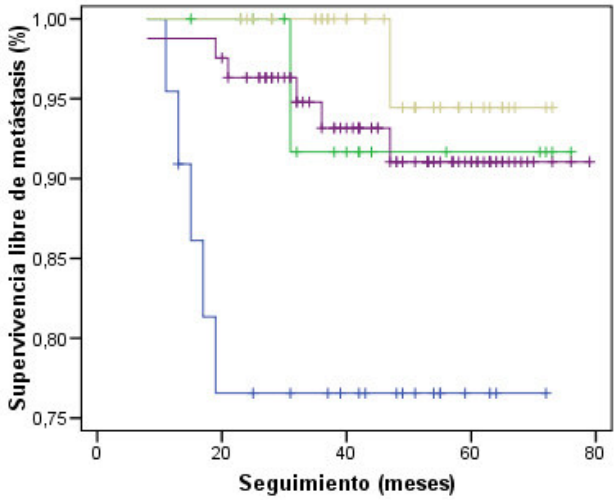

Figura 9. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de metástasis. En color verde, los tumores con subtipo molecular Her2/neu; en color amarillo, los tumores con subtipo molecular luminal A; en color violeta, los tumores con subtipo molecular luminal B; en color azul, los tumores con subtipo molecular triple negativo (p = 0.036).

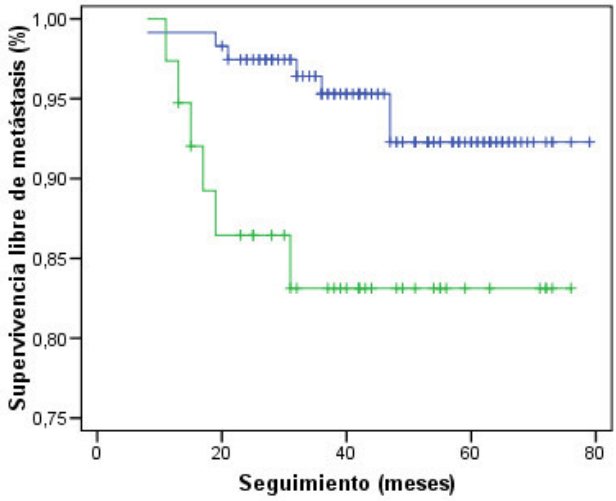

Figura 10. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de metástasis. En color azul, las pacientes que recibieron hormonoterapia; en color verde, las pacientes que no recibieron hormonoterapia (p = 0.031).

A la vista de los resultados expuestos, el estado de expresión de los receptores, variable que determina el subtipo molecular tumoral, parece condicionar la recaída a distancia en esta serie de pacientes.

3.1.5. Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

La supervivencia libre de enfermedad engloba las recaídas locales, ganglionares y a distancia de la enfermedad. En nuestra serie vino determinada por diferentes variables: la invasión vascular, la expresión del RP y el estado de los bordes libres.

Así, aquellos pacientes con tumores que presentaron invasión vascular tenían una menor SLE (Figura 11, p = 0.048). Tal y como se ha observado para otro tipo de supervivencias, los tumores con expresión positiva del RP mostraron una significativa mayor SLE en comparación con aquellos tumores RP- (Figura 12, p = 0.005). Tal y como se observó para la SLRLG, aquellas pacientes con tumores con bordes libres inferiores a 1 mm tenían una significativa menor SLE (Figura 13, p = 0.027).

Ninguna otra variable mostró una relación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad.

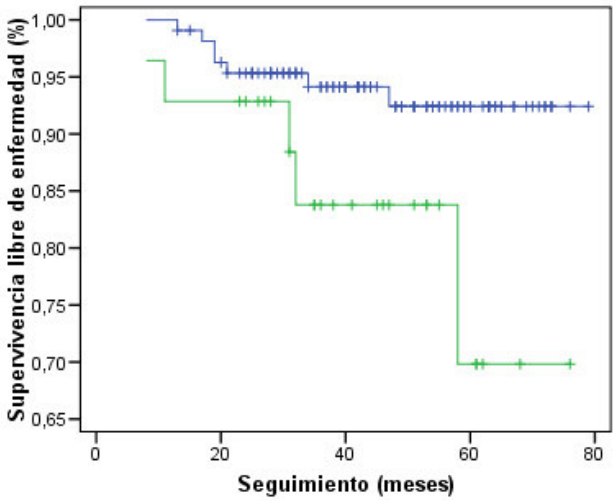

Figura 11. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad. En color azul, los tumores sin invasión vascular; en color verde, los tumores con invasión vascular (p = 0.048).

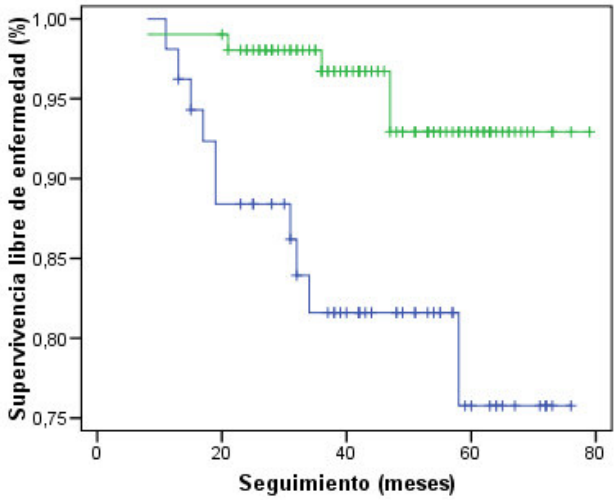

Figura 12. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad. En color verde, los tumores RP+; en color azul, los tumores RP- (p = 0.005).

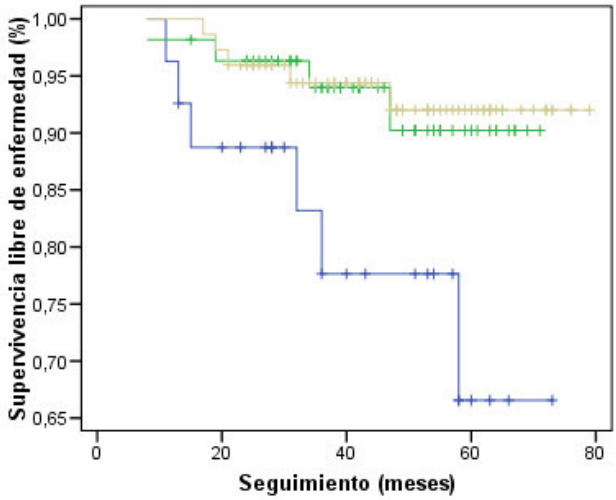

Figura 13. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad. En color azul, los tumores con bordes libres ≤ 1 mm; en color verde, los tumores con bordes libres entre 1.1 y 9.99 mm; en color amarillo, los tumores con bordes libres ≥ 10 mm (p = 0.027).

3.1.6. Supervivencia causa-específica (SCE)

La SCE vino determinada en esta serie de pacientes por diferentes variables: la expresión del RE y del RP, el tipo molecular y el tratamiento con hormonoterapia.

La SCE fue significativamente mayor entre las pacientes con tumores RE+ (Figura 14, p = 0.002) y tumores RP+ (Figura 15, p = 0.020).

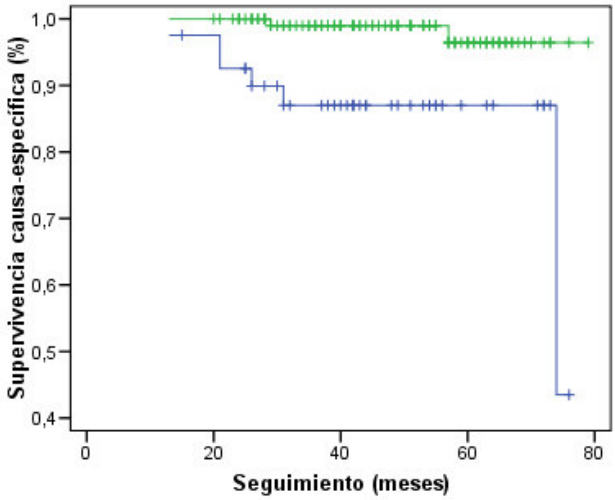

Figura 14. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia causa-específica. En color verde, los tumores RE+; en color azul, los tumores RE- (p = 0.002).

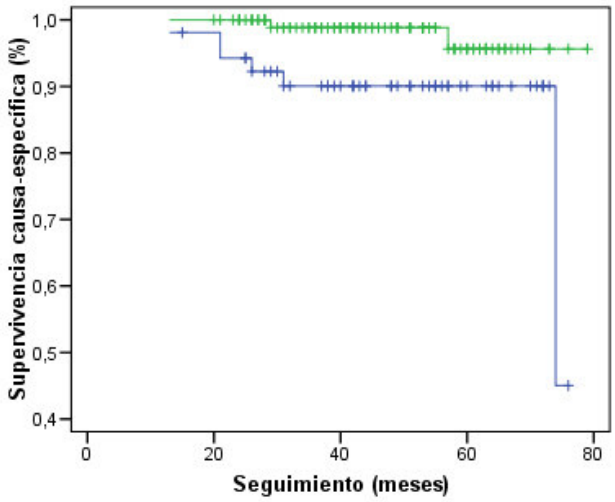

Figura 15. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia causa-específica. En color verde, los tumores RP+; en color azul, los tumores RP- (p = 0.020).

Dada la importancia que los receptores hormonales tienen en la SCE de esta serie de pacientes, es lógico que dichos resultados se trasladen al subtipo molecular, variable que también parece estar asociada a la SCE (Figura 16, p = 0.001). En concordancia con lo observado previamente, los tumores triple negativos son aquellos que presentan un peor ratio de supervivencia causa-específica.

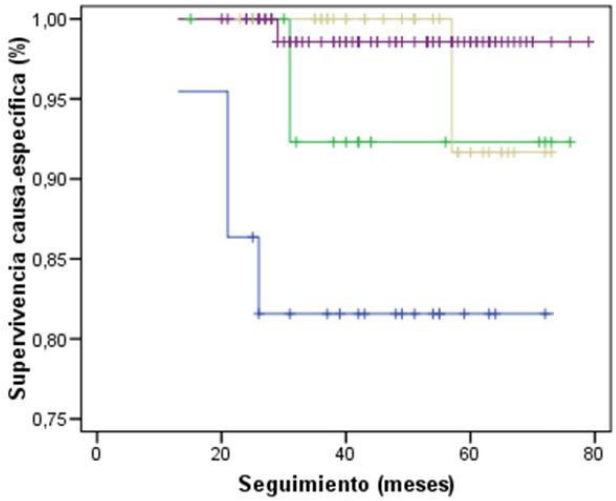

Figura 16. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia causa-específica. En color verde, los tumores con subtipo molecular Her2/neu; en color amarillo, los tumores con subtipo molecular luminal A; en color violeta, los tumores con subtipo molecular luminal B; en color azul, los tumores con subtipo molecular triple negativo (p = 0.001).

Dada la relevancia de la expresión de los receptores hormonales en la SCE, se observó por extensión que aquellos pacientes tratados con hormonoterapia tenían unos ratios de supervivencia mejores que aquellos que no habían sido tratados con hormonoterapia, mostrando un perfil similar al visto para los RE y RP (p = 0.001), lo que indica que esta variable es una traducción a nivel clínico de lo observado a nivel patológico.

A la vista de los presentes resultados, la supervivencia causa-específica de esta serie de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante se ve condicionada por la expresión de los receptores hormonales para estrógenos y progesterona, condicionando el pronóstico clínico de este tipo de pacientes.

3.1.7. Supervivencia absoluta (SA)

De las 9 pacientes que fallecieron durante el seguimiento, 8 lo hicieron a causa de la enfermedad, por lo que es lógico inferir que las variables que van a condicionar la SA serán similares a las propias de la SCE. Así, la expresión del RE, RP y el tipo molecular fueron las variables asociadas a la SA.

Las pacientes con tumores RE+ (Figura 17, p = 0.007), RP+ (p = 0.049) son las que mejor supervivencia global presentan. Por el contrario, las pacientes con tumores triple negativo (Figura 18, p = 0.004) son las que peores ratio de SA presentan. Al igual que ocurría para la SCE, y dada la relación tan íntima con los receptores hormonales, las pacientes que no recibieron hormonoterapia presentaban menor SA (p = 0.003).

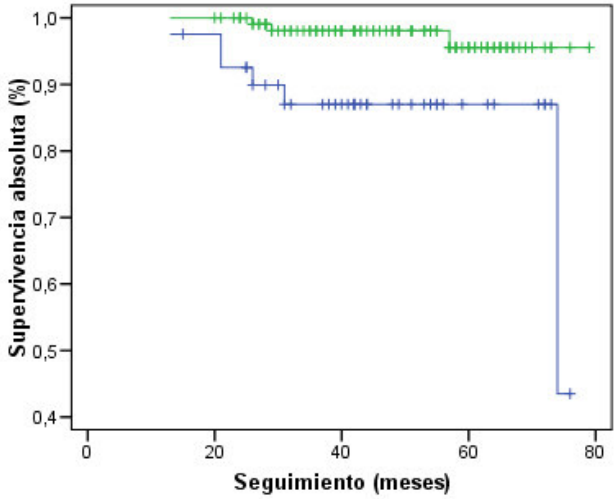

Figura 17. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia causa-específica. En color verde, los tumores RE+; en color azul, los tumores RE- (p = 0.007).

Al igual que ocurre con la SCE, la supervivencia absoluta de esta serie de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante se ve condicionada por la expresión de los receptores hormonales para estrógenos y progesterona, condicionando el pronóstico clínico de este tipo de pacientes.

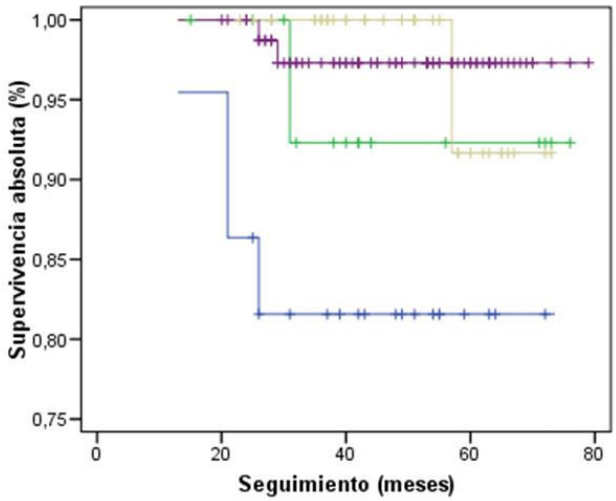

Figura 18. Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia causa-específica. En color verde, los tumores con subtipo molecular Her2/neu; en color amarillo, los tumores con subtipo molecular luminal A; en color violeta, los tumores con subtipo molecular luminal B; en color azul, los tumores con subtipo molecular triple negativo (p = 0.004).

3.2. Toxicidad

Se llevó a cabo una revisión de la toxicidad mediante la escala CTCAE 4.03. La toxicidad aguda se define como aquella que aparece desde el fin del tratamiento con radioterapia hasta 3 meses después. La toxicidad crónica es aquella que aparece a partir de esa fecha. La toxicidad crónica se registró cada 3 meses los dos primeros años de seguimiento y después cada 6 meses hasta los 5 años de seguimiento. Se anotó el mayor grado de toxicidad desarrollado como aquel a tener en cuenta en los análisis.

Tal y como se observa en la tabla 9, la toxicidad aguda más frecuentemente desarrollada fue la de grado II (n = 83, 52.9%). Solo 2 pacientes presentaron toxicidad aguda grado III.

Respecto a la toxicidad crónica, ésta se dividió en toxicidad cutánea y subcutánea. En relación a la primera, la gran mayoría de las pacientes presentaron toxicidad tardía cutánea grado 0, excepto para la variable de hiperpigmentación Destaca el hecho de que en 21

pacientes (13.4%) se objetivara hiperpigmentación cutánea crónica grado II. Ninguna paciente sufrió toxicidad crónica cutánea grado III de ningún tipo. Por tanto, lo más destacable de este tipo de toxicidad es la ausencia de la misma o bien el desarrollo de ella en bajo grado.

Respecto a la toxicidad crónica subcutánea se observa algo similar. La mayoría de las pacientes no la desarrollaron o lo hicieron en grado I. Destaca la induración subcutánea crónica, sufrida por 18 pacientes (11.5%) en grado II. Solo una paciente desarrolló toxicidad crónica subcutánea grado III (Tabla 9).

Tabla 9. Descripción de la toxicidad aguda y crónica tras la radioterapia

	Grado de toxicidad				
Tipo de toxicidad	**0**	**I**	**II**	**III**	**ND**
	Toxicidad Aguda				
Cutánea	6 (3.8)	66 (42.0)	83 (52.9)	2 (1.3)	0
	Toxicidad Crónica Cutánea				
Atrofia	135 (86.0)	12 (7.6)	2 (1.3)	0	8 (5.1)
Dolor crónico	137 (87.3)	11 (7.0)	1 (0.6)	0	8 (5.1)
Hiperpigmentación	92 (58.6)	36 (22.9)	21 (13.4)	0	8 (5.1)
Hipopigmentación	142 (90.4)	6 (3.8)	1 (0.6)	0	8 (5.1)
Piel seca	142 (90.4)	5 (3.2)	2 (1.3)	0	8 (5.1)
Telangiectasia	129 (82.2)	18 (11.5)	1 (0.6)	0	9 (5.7)
Prurito	146 (93.0)	1 (0.6)	0	0	10 (6.4)
Ulceración	147 (93.6)	0	0	0	10 (6.4)
	Toxicidad Crónica Subcutánea				
Atrofia grasa	135 (86.0)	13 (8.3)	1 (0.6)	0	8 (5.1)
Induración	75 (47.8)	54 (34.4)	18 (11.5)	1 (0.6)	9 (5.7)
Ulceración	149 (94.9)	0	0	0	8 (5.1)

En resumen, la serie de pacientes con cáncer de mama que recibe como primer tratamiento la quimioterapia neoadyuvante y que luego es tratada con cirugía conservadora y posterior tratamiento con radioterapia hipofraccionada y acelerada, presenta unos ratios de supervivencia muy buenos y una toxicidad tanto aguda como crónica muy leves.

4. DISCUSIÓN

Los estudios fase III sobre hipofraccionamiento en cáncer de mama han demostrado resultados equiparables al tratamiento convencional en pacientes seleccionadas (estadíos iniciales). Sin embargo, no existe evidencia suficiente para poder utilizar dichos esquemas en pacientes con tumores localmente avanzados.

Como ya hemos referido anteriormente, el principal objetivo de la quimioterapia neoadyuvante es su capacidad de aumentar el porcentaje de pacientes con estadios localmente avanzados como candidatas a la cirugía conservadora, con unas tasas de control local y regional aceptables, es decir, similares a las de aquellas pacientes tratadas con cirugía conservadora sin quimioterapia neoadyuvante.

Para sustentar el hecho de la aplicabilidad de nuestro esquema de hipofraccionamiento a los tumores que reciben quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía conservadora, se realizó un análisis comparativo con nuestra serie de cirugía primaria, en relación tanto con las características clínicas y moleculares como con la supervivencia.

En relación al estadío clínico, se aprecia una notable diferencia entre ambas series de pacientes (Tabla 10). Así, aquellas tratadas con cirugía inicialmente son estadíos clínicos localizados en la mayoría de los casos (I-IIA 99%), mientras que en la serie de quimioterapia neoadyuvante el 61.1% corresponden a estadios más avanzados (IIB-IIIC). Efectivamente, esta diferencia en la distribución del estadio clínico resultó ser estadísticamente significativa (test chi cuadrado, $p < 0.0001$). Pese a ello, las tasas de

control local y regional fueron equiparables en ambas series (Tabla 11), lo cual sustentaría el hecho de la aplicabilidad de nuestros esquemas de hipofraccionamiento en pacientes con tumores avanzados. Aunque se observaron diferencias respecto a la supervivencia libre de metástasis (SLM) entre las dos series, sin embargo, la supervivencia absoluta (SA) fue similar en ambos casos (93.5 vs. 95.4% a 5 años).

Tabla 10. Distribución del estadio clínicos de las pacientes que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante o cirugía

	QMT neoadyuvante		Cirugía inicial	
Estadio clínico	n	(%)	n	(%)
In situ	-	-	2	(0.7)
I	10	(6.4)	233	(77.4)
IIA	51	(32.5)	57	(18.9)
IIB	62	(39.5)	8	(2.7)
IIIA	20	(12.7)	1	(0.3)
IIIB	12	(7.6)	-	-
IIIC	2	(1.3)	-	-

Tabla 11. Distribución de eventos en relación con las diferentes variables de supervivencia en las series de quimioterapia neoadyuvante y cirugía.

	QMT neoadyuvante		Cirugía inicial	
Supervivencia	n	%	n	%
SLRL	3	96.3	2	98.6
SLRG	2	98.5	0	100
SLRLG	5	94.8	2	98.1
SLM	13	90.1	3	99.1
SLE	15	87.1	5	97.2
SCE	8	93.9	3	98.5
SA	9	93.5	8	95.4

La aceleración del tratamiento utilizada con nuestro esquema, podría justificar en parte los resultados obtenidos, ya que teóricamente esta disminución del tiempo de tratamiento aportaría un beneficio sobre el control de la enfermedad, al limitar la repoblación tumoral durante la administración del mismo.

Además, es de gran importancia destacar las dosis administradas en nuestro estudio. Cuando se analiza el papel de la radioterapia adyuvante tras cirugía inicial, existen unos criterios conocidos y perfectamente establecidos que, por extrapolación, son los que normalmente se aplican en las pacientes con estadios avanzados con quimioterapia primaria. Sin embargo, es evidente que existe una diferencia entre ambos grupos, que radica en el hecho de que las características del tumor se van a ver modificadas tras la administración de quimioterapia. Tanto la regresión inhomogénea de los tumores a la quimioterapia como el estado localmente avanzado, considerado per sé un factor adverso relevante, podrían justificar una elevación de la dosis sobre el lecho quirúrgico tumoral para conseguir tasas de control local aceptables en este grupo de pacientes. Las dosis administradas en los estudios fase III de hipofraccionamiento, equivalentes a los 50 Gy empleados para la enfermedad subclínica, podrían ser insuficientes. En base a estos supuestos, la administración de un boost de forma sistemática, si bien no existe nivel de evidencia I al respecto, pasó a formar parte de nuestro protocolo. Todas nuestras pacientes recibieron un boost sobre el lecho quirúrgico (58.75 Gy), independientemente del estado de los márgenes, si bien en el caso de margen $\leq$ 1mm se aumentó la dosis total hasta 63.45 Gy. Este aumento de dosis contribuiría, en nuestra opinión, a las excelentes tasas de control local observadas en nuestro estudio, equiparables a las de la serie con tumores de mejor pronóstico.

Si observamos nuestra serie de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, salvo 4 pacientes a las que no se le realizó por criterio individual y específico de su médico, el resto recibió un boost con una de las dos dosis referidas, lo que suposo el seguimiento del protocolo en el 97.5% de la serie (Tabla 12).

Tabla 12. Esquemas de dosis administrados según el estado de los bordes

	Dosis (Gy)			
Bordes (mm)	47	58.75	63.45	Suma
≤ 1	0	23	4	27
1.1-9.9	1	50	5	56
≥ 10	3	71	0	74
Suma	4	144	9	157

Otro de los puntos a destacar en nuestro protocolo es la inclusión de las áreas ganglionares en el tratamiento. La irradiación de las cadenas ganglionares está indicada siempre que exista afectación ganglionar (pre o post quimioterapia), independientemente de la negativización de los ganglios tras el tratamiento sistémico. En el caso de aquellas pacientes con tumores con ganglios negativos prequimioterapia, en las que no se pudo realizar biopsia del ganglio centinela previa, se procedió igualmente a irradiar todas las áreas ganglionares por carecer de información patológica previa al tratamiento. Todos los niveles ganglionares (excepto la mamaria interna) fueron incluídos en los campos de tratamiento. Sin embargo, parecen existir importantes controversias en este sentido, ya que existen estudios que apoyan la no irradiación nodal tras una respuesta patológica a dicho nivel tras quimioterapia neoadyuvante. Hay que puntualizar que dichos estudios fueron realizados en estadios iniciales de la enfermedad.

En los tumores localmente avanzados el potencial beneficio de los tratamientos loco-regionales probablemente sea mayor entre el grupo de pacientes que responden a la quimioterapia (Marks and Prosnitz 2014). La utilidad de los tratamientos locales y sistémicos sobre la supervivencia global, dependerán no sólo de la carga local y sistémica de la enfermedad sino de la capacidad disponible de los distintos tratamientos en la eliminación de dicha carga tumoral. La teórica interacción entre los tratamientos locales y sistémicos sugiere que dichas aproximaciones son sinérgicas. Existe evidencia de que el incremento del control loco-regional se traduce en un aumento de la supervivencia global. De ahí que en nuestro protocolo nos parezca fundamental no obviar el tratamiento sobre

las áreas ganglionares en aquellas pacientes N+ prequimioterapia que se han negativizado tras dicho tratamiento.

Con respecto a las respuestas patológicas completas (en mama y axila), en nuestra serie se han contabilizado 31 pacientes (19.7%), coincidiendo con lo referido en la literatura. Es importante destacar que igualmente, coincidiendo con lo previamente publicado en otras series, las pacientes que menos responden son las que poseen el subtipo molecular luminal A (0% de respuestas patológicas completas en nuestra serie, $p < 0.0001$, Tabla 13). De forma global, los mejores respondedores suelen ser los subtipos Her2/neu y triple negativo, aunque en nuestra serie no observamos esa tendencia para el caso de los tumores triple negativo. A pesar de esto, si bien la respuesta patológica completa parece ser un factor de buen pronóstico, en nuestra serie dos de estas pacientes presentaron recaída sistémica, falleciendo una de ellas por progresión de la enfermedad.

Tabla 13. Distribución de la respuesta patológica completa en relación al subtipo molecular

RPC	Triple negativo	Her2/neu	Luminal A	Luminal B	Suma
Sí	4 (18%)	10 (59%)	0 (0%)	17 (21%)	31
No	18 (82%)	7 (41%)	34 (100%)	62 (79%)	121
Suma	22	17	34	79	152*

Abreviaturas: RPC, respuesta patológica completa.
*5 pacientes fueron no evaluables para la RPC.

En nuestra serie se observa una asociación entre el subtipo molecular con la supervivencia libre de metástasis, la supervivencia causa-específica y la supervivencia global. Una vez más, coincidiendo con la literatura, los pacientes con peores resultados fueron los triple negativo y los her2/neu. Sin embargo, no se objetivó relación de los subtipos moleculares con la recaída local, regional ni loco-regional, a diferencia de lo observado por otros autores (Voduc et al. 2010; Arvold et al. 2011). La ausencia de correlación en nuestra serie, entre el control locorregional y los subtipos moleculares, podría estar justificada por

la utilización de esquemas de fraccionamiento, en los que una aceleración del tratamiento así como un incremento de la dosis total administrada, permitiría compensar el comportamiento más agresivo de aquellos subtipos moleculares con elevadas tasas de proliferación celular.

Si comparamos la serie de cirugía primaria con la de quimioterapia neoadyuvante, observamos que no existen diferencias significativas de la supervivencia en función del subtipo molecular (Tabla 14 y Tabla 15). Una vez más queda demostrada la aplicabilidad de estos esquemas en nuestra serie de pacientes con características más desfavorables.

Tabla 14. Recidivas loco-regionales según el tipo molecular para las pacientes de los grupos de quimioterapia neoadyuvante y cirugía

	QMT neoadyuvante			Cirugía		
Tipo molecular	N	Nº eventos	%	N	Nº eventos	%
Triple negativo	22	2	90.9	30	1	96.7
Her2/neu	17	1	94.1	12	0	100
Luminal A	36	1	97.2	95	0	100
Luminal B	82	1	98.8	164	1	99.4
Global	157	5	96.8	301	2	99.3

Tabla 15. Distribución de la supervivencia global según el tipo molecular para las pacientes de los grupos de quimioterapia neoadyuvante y cirugía

	QMT neoadyuvante			Cirugía		
Tipo molecular	N	Nº eventos	%	N	Nº eventos	%
Triple negativo	22	5	77.3	30	0	100
Her2/neu	17	1	94.1	12	1	91.7
Luminal A	36	1	97.2	95	3	96.8
Luminal B	82	2	97.6	164	4	97.6
Global	157	9	94.3	301	8	97.3

Sin embargo, al comparar las distintas supervivencias en ambas series en función de la positividad de los receptores hormonales (en lugar de los subtipos moleculares), sí encontramos diferencias significativas en la supervivencia loco-regional, siendo mejor la SLRLG en el grupo de receptores hormonales positivos pertenecientes a la serie de quimioterapia neoadyuvante (p = 0.044). Observamos la misma tendencia para la supervivencia libre de metástasis, libre de enfermedad, causa-específica y absoluta (Tabla 16).

Tabla 16. Relación de la supervivencia en función de la positividad de los receptores hormonales en ambas series

	QMT neoadyuvante		Cirugía	
Supervivencia	RH-	RH+	RH-	RH+
SLRL	ns	ns	ns	ns
SLRG	ns	ns	ns	ns
SLRLG	p = 0.044		ns	ns
SLM	p = 0.038		ns	ns
SLE	p = 0.019		ns	ns
SCE	p < 0.001		ns	ns
SA	p = 0.003		ns	ns

Abreviaturas: ns, no significativo; RH, receptores hormonales.
Log rank test.

Una cuestión que hoy en día es tema de debate, es el comportamiento de los fenotipos positivos para un único receptor, que según algunos autores se relacionan con una mayor agresividad en comparación con los fenotipos doblemente positivos (RE+/RP+) o negativos (RE-/RP-) (Keshgegian and Cnaan 1996; Rakha et al. 2007). En nuestra serie, de un total de 157 pacientes, la distribución de los receptores hormonales fue la siguiente: 39 pacientes RE-/RP-, 101 pacientes RE+/RP+, 17 pacientes positivos para un único receptor (2 pacientes RE-/RP+, 15 pacientes RE+/RP-). Al relacionarlos con las distintas supervivencias, sí encontramos una diferencia significativa en cuanto a la recaída loco-regional, presentando mejores resultados los RE+/RP+, seguidos de los RE-/RP- (p = 0.010). Para la supervivencia causa-específica, los tumores RE-/RP- eran los que peores

ratios de supervivencia mostraron (p = 0.004). Lo mismo se observó para la supervivencia global (p = 0.012).

Es de destacar que en nuestra serie de pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, la positividad del receptor de progesterona se ha relacionado de forma significativa con un mejor pronóstico en todos los análisis de supervivencia. Se supone que la positividad del receptor de progesterona informaría sobre la integridad funcional de la vía del receptor estrogénico.

Además de la efectividad de estos esquemas de hipofraccionamiento en nuestra serie de tumores localmente avanzados, es importante la valoración de los datos observados en relación a la toxicidad crónica, especialmente si consideramos que prácticamente el 100% de las pacientes ha recibido dosis elevadas en el lecho quirúrgico. El hecho más destacable es la ausencia de toxicidad severa, tanto cutánea como subcutánea. Al igual que ocurre en la serie analizada en el capítulo previo, la hiperpigmentación y la induración subcutánea constituyen los eventos desfavorable más frecuentes, si bien generalmente en grado I.

Como conclusión, podemos decir que pese a la no evidencia de la utilización de la radioterapia hipofraccionada acelerada en pacientes con estadios avanzados tratados con quimioterapia neoadyuvante, este tipo de tratamiento parece ser altamente eficaz, pudiendo disminuir la repoblación acelerada inherente a estos tipos de tumores, permitiendo unas tasas de control local y regional equiparables a las conseguidas en estadios iniciales. Si bien el seguimiento medio de estas pacientes fue de 3.9 años, de entrada parece ser representativo del comportamiento loco-regional, dado que la mayoría de las recaídas a este nivel suelen ocurrir durante los primeros 5 años tras recibir el tratamiento, no pudiendo decirse lo mismo en relación a las recaídas a distancia, que para su correcta valoración necesitan de seguimientos mayores de 5 años. De cara al papel de la radioterapia hipofraccionada, ésta parece cumplir los objetivos que le son atribuibles, con tasas de control loco-regional superiores al 95%.

CAPÍTULO V

PAPEL DE LOS FACTORES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

CAPÍTULO V: PAPEL DE LOS FACTORES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que en la actualidad se clasifica en relación a una serie de marcadores moleculares en diferentes subtipos, tal y como se ha descrito en capítulos anteriores de esta Tesis Doctoral: luminal A, luminal B, triple negativo y tipo Her2/neu (Perou et al. 2000). No obstante, hasta el momento no existe un paralelismo claro entre las diferentes subclases tumorales y el tratamiento administrado, y en la clínica diaria, los tratamientos son realizados en base a los niveles de expresión de los receptores de estrógeno, progesterona y Her2/neu, obviando otra serie de parámetros moleculares que han demostrado una asociación clara con el pronóstico de la enfermedad. Entre estos parámetros están la expresión de la proteína p53 mutada y la proliferación celular tumoral determinada en base a la expresión de la proteína Ki67.

El gen p53 codifica una proteína multifuncional (p53) cuya pérdida provoca, en cualquier caso, proliferación tumoral (Vousden and Lu 2002). Es el gen que más comúnmente aparece mutado en los cánceres humanos. En concreto, para el cáncer de mama, se estima que el 30% de estos tumores tienen algún tipo de mutación en p53, aunque su presencia varía de acuerdo al subtipo molecular. Así, se estima que el 80% de los tumores triple negativo presentan mutación en p53, en comparación con el 15% observado entre los tumores de tipo luminal (Sorlie et al. 2001, Dumay et al. 2013). Se ha sugerido también que el estado de p53 condicionaría profundamente el tratamiento del cáncer de mama, no solo respecto a la quimioterapia en relación con terapias basadas en el uso de antraciclinas (Bidard et al. 2008) u otros agentes citotóxicos (Berns et al. 2000), sino también en cuanto a la radioterapia. La relación que existe entre p53 y la radioterapia es muy estrecha, ya que las células tumorales mueren tras la radiación mediante apoptosis, que es un evento dependiente de p53 (Hamilton and Piccart 2000). Así, los tumores que presentan p53 funcional muestran una amplia proporción de células tumorales en apoptosis tras la

radioterapia y una mayor respuesta al tratamiento (Lowe et al. 1994). El estado de p53 tiene un importante impacto sobre el pronóstico clínico y podría ser muy útil a la hora de decidir el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. En líneas generales, aquellos tumores con p53 mutado parecen tener una peor respuesta a los tratamientos (quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia). No obstante, el método de detección de p53 mutado constituye en la actualidad uno de los puntos de discusión más intenso, debido fundamentalmente a que las mutaciones en el gen son variadas y de naturaleza muy diversa. El método más extendido, por su bajo coste y sencillez, es la detección de la proteína por inmunohistoquímica. No obstabte, hay autores que defienden el uso del FASAY (*Functional Analysis of Separated Alleles in Yeast)* o de la secuenciación directa para determinar correctamente los tumores con p53 mutado. A pesar de esta discusión metodológica, la comunidad científica parece estar de acuerdo en que el estado de p53 es relevante en este tipo de tumores.

A pesar del conocimiento existente respecto a la biología molecular de los tumores de mama, se han propuesto otros marcadores biológicos que parecen estar íntimamente asociados a la respuesta a los tratamientos y al pronóstico de la enfermedad. La expresión de Ki67 como medida de la proliferación celular, ha sido propuesta por numerosos autores. No obstante, a día de hoy, no existe un acuerdo tácito acerca del valor de la expresión de Ki67 en relación a la toma de decisiones terapéuticas. Son varias las razones existentes para esta falta de consenso. La primera es de carácter metodológico: la expresión de Ki67 puede ser medida por numerosos anticuerpos (MM-1, Ki-S5 o SP-6), aunque el anticuerpo más comúnmente usado es MIB-1 (Harris et al. 2007). La segunda razón es de tipo clínico. El sistema de evaluación para la expresión de Ki67 está basado en el porcentaje de células tumorales teñidas con el anticuerpo. Es por tanto, un sistema subjetivo y que requiere para que sea eficiente el recuento de al menos mil células. Los expertos no llegan todavía a un acuerdo sobre el punto de corte a partir del cual Ki67 puede tener una significación clínica. Sin embargo, aquellos tumores clasificados como luminal A con una expresión de Ki67 del 14% o superior, pasan a ser de tipo luminal B, ya que lleva asociado un peor pronóstico (Cheang et al. 2009). No obstante, este punto de corte ha ido variando a lo largo del tiempo (Yerushalmi et al. 2010), siendo la propuesta

actual el 20%. Además, en la clasificación que del carcinoma de mama hace la Organización Mundial de la Salud se describen hasta 16 subtipos raros donde la expresión de Ki67 es determinante para su correcta caracterización (Tavassoli and Devilee 2003).

Para el presente capítulo de esta Tesis Doctoral, se plantea el estudio del papel de p53 mutado y de Ki67 en esta serie de tumores, explorando la relación que pudiera existir con otros parámetros moleculares y clínicos asi como con el control local.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Pacientes

La serie de pacientes estaba compuesta por un total de 458 mujeres con cáncer de mama, las cuales podían tratarse inicialmente con cirugía conservadora o bien recibir quimioterapia neoadyuvante. De ellas, 261 pacientes tenían datos relativos a la expresión de p53 y de Ki67 constituyendo el grupo a estudio. La edad media de la serie al diagnóstico era de 53.3 ± 11.2 años y en su mayoría pacientes menopáusicas. Tal y como se detalla en la Tabla 1, aproximadamente la mitad de estas pacientes fueron tratadas inicialmente con cirugía y la otro mitad eran pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante (56.2 vs. 43.1%, respectivamente). La distribución de tumores según el subtipo molecular aparece detallado en la tabla 1, siendo la mayoría de ellos de tipo luminal (83.1%).

Tabla 1. Descripción de las pacientes (n = 261)

Variable	n	%
Edad (años)		
<30	3	1.1
30-39	26	9.6
40-49	82	31.4
50-59	76	29.1
≥60	75	28.7
Menopausia		
Sí	136	52.1
No	125	47.9
Tipo de primer tratamiento		
Cirugía	148	56.9
Quimioterapia	112	43.1
Subtipo molecular		
Luminal A	81	31.2
Luminal B	135	51.9
Triple negativo	30	11.5
Her2/neu	14	5.4

2.2. Determinación de la expresión de p53 mutado y Ki67

Ambas proteínas se estudiaron mediante inmunohistoquímica. Se realizaron secciones de 4 µm del tejido embebido en parafina y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente en presencia del anticuerpo primario, que para p53 fue el clon DO-7 (Novocastra Laboratories Ltd., Newcastle-upon-Tyne, Reino Unido) y para Ki67 fue el MIB-1 (Master Diagnostica, Granada, España). Como anticuerpo secundario se usó un anticuerpo biotinado (Dako Detection Kit, LSBA) que fue incubado durante 30 minutos y posteriormente se empleó un complejo peroxidasa-estreptavidina-biotinada (Dako). Para revelar la inmunotinción se empleó diaminobencidina tetra-hidroclorate (Dako) y tinción con hematoxilina de Harris. Como control negativo se utilizó una sección en la que se

omitió el anticuerpo primario, y como control positivo se utilizó un corte con marcada tinción nuclear.

Tanto p53 como Ki67 se detectan en el núcleo de las células. Se cuantificó dicha tinción contando el número de células tumorales teñidas en al menos un total de 1000 células para cada paciente. Se estableció el porcentaje de tinción en base a ese recuento. Se consideró expresión positiva de p53 cuando el porcentaje de células tumorales teñidas era superior al 10%. Se consideró expresión positiva de Ki67 si el porcentaje de células tumorales teñidas era del 15% o superior.

3. RESULTADOS

3.1. Relación de p53 mutado y Ki67 con variables clásicas del tumor

Un total de 261 pacientes con valores registrados de expresión de p53 y Ki67 fueron analizadas. En principio se estudió la posible asociación con parámetros clásicos, observándose una diferente expresión de p53 mutado en relación al tamaño tumoral determinado por anatomía patológica (pT) que presentó significación estadística. Así, de los 178 tumores considerados pT1, 119 (66.9%) eran p53 negativo y 59 (33.1%) eran p53 positivo. Por el contrario, de los 54 tumores pT2, la mitad expresaban p53 alterada lo que sugiere un aumento de la presencia de alteraciones en p53 a medida que aumenta el tamaño del tumor ($p = 0.022$, Tabla 2). Resultados similares se observaron en relación a la expresión de Ki67, si bien solo alcanzó una significación estadística marginal ($p = 0.056$).

Se observó una asociación significativa bastante potente con respecto al grado de diferenciación tumoral. De los 75 tumores considerados como bien diferenciados (grado 1), 63 (84.0%) tenían p53 negativo frente a los 12 (16%) que presentaban p53 alterado. Esta proporción se vio invertida en los 75 tumores pobremente diferenciados (grado 3). En ellos, el 38.7% eran p53 negativo y el 61.3% p53 positivo, siendo esta diferencia muy significativa ($p < 0.0001$). Similares resultados se observaron para Ki67. La mayoría de

tumores grado 1 tenían bajos niveles de tinción de Ki67 (77.3%) mientras que la mayoría de tumores grado 3 tenían altos niveles de tinción de Ki67 (97.3), siendo esta diferencia muy significativa (Tabla 2, $p < 0.0001$).

La expresión de Ki67 se vio también asociada al grado de invasión vascular. El 62.4% de los tumores sin invasión vascular presentó altos niveles de expresión de Ki67. Por el contrario, el 77.3% de los tumores con invasión vascular presentó alta expresión de Ki67 ($p = 0.030$).

No se observó ninguna asociación significativa más con respecto a otras variables clásicas tales como la afectación ganglionar, el estadio, la invasión perineural o los bordes libres (Tabla 2).

Tabla 2. Asociación de p53 y Ki67 con variables tumorales clásicas

	p53		**Ki67**	
Variables	**-**	**+**	**<15%**	**>15%**
Tamaño del tumor (pT)				
pT in situ	1	4	0	5
pT1	119	59	70	108
pT2	27	27	18	36
pT3	0	1	0	1
pT4	1	2	3	0
	p = 0.022		p = 0.056	
Afectación ganglionar (pN)				
	p = ns		p = ns	
Estadio				
	p = ns		p = ns	
Grado de diferenciación				
1	63	12	58	17
2	62	43	32	73
3	29	46	2	73
	p = < 0.0001		p = < 0.0001	
Invasión vascular				
No	107	74	68	113
Sí	29	24	12	41
	p = ns		p = 0.030	
Invasión perineural				
	p = ns		p = ns	
Bordes libres				
	p = ns		p = ns	

Abreviaturas: ns, no significativo.
Test estadístico: Chi cuadrado.

3.2. Relación de p53 mutado y Ki67 con otras variables moleculares

Se procedió a estudiar las relaciones que pudieran existir entre las diferentes oncoproteínas estudiadas. Los niveles de p53 mutado y Ki67 se compararon con conocidos marcadores moleculares: receptor de estrógenos (RE) y receptor de progesterona (RP). Se observó una relación inversa entre la expresión de p53 mutado y ER (Tabla 3). Así, de los 217 tumores con RE positivos sólo el 35.5% expresaban p53 mutada frente al 63.6% de los 44 tumores con RE negativos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0.001). Similar tendencia se observó respecto a la relación entre el RP y p53mutado: de los tumores con RP positivos presentan p53 mutada el 36.9%, mientras que los tumores con PR negativos tenían una proporción de tumores significativamente mayor de p53 mutada (50.8%) (p = 0.035).

Tabla 3. Asociación de p53 y Ki67 con otras variables moleculares

	p53		**Ki67**	
	-	**+**	**<15%**	**>15%**
Receptor de estrógenos (RE)				
Negativo	16	28	6	38
Positivo	140	77	87	130
	p = 0.001		p < 0.0001	
Receptor de progesterona (RP)				
Negativo	31	32	14	49
Positivo	125	73	79	119
	p = 0.035		p = 0.007	

Test estadístico: Chi cuadrado.

Respecto a Ki67, observamos que el 59.9% de los tumores con RE positivos tenían niveles de Ki67 por encima del punto de corte mientras que el 86.4% de los tumores con RE negativos tenían niveles altos de expresión de Ki67 (Tabla 3, p < 0.0001). Algo similar se objetivó para el caso del RP. Observamos que el 60.1% de los tumores RP positivos tenían

niveles de Ki67 por encima del punto de corte, mientras que el 77.8% de los tumores RP negativos tenían niveles altos de expresión de Ki67 (Tabla 3, p = 0.007).

Estos hallazgos tuvieron su traducción respecto a la asociación de estas oncoproteínas con el subtipo molecular. Aquellos subtipos con peor pronóstico eran los que mayor proporción de p53 mutado tuvieron: 78.6% para el subtipo her2/neu y 56.7% para los tumores triple negativo. En el otro lado están los tumores de tipo luminal: 50.7% para los tumores luminal B y 9.9% para los tumores de tipo luminal A (Tabla 4, p < 0.0001). Para Ki67, el porcentaje de tumores con altos niveles de expresión fue del 94.1% para los tumores de tipo luminal B, 92.8% para los tumores de tipo Her2/neu, 83.3% para los tumores triple negativo y 2.5% para los tumores de tipo luminal A (Tabla 4, p < 0.0001).

Tabla 4. Asociación de p53 y Ki67 con el subtipo molecular

	p53		**Ki67**	
Subtipo molecular	**-**	**+**	**<15%**	**>15%**
Luminal A	73	8	79	2
Luminal B	67	69	8	128
Triple negativo	13	17	5	25
Her2/neu	3	11	1	13
	p < 0.0001		p < 0.0001	

Test estadístico: Chi cuadrado.

3.3. Relación de p53 mutado y Ki67 con la respuesta al tratamiento

La respuesta patológica completa (RPC) es una variable que solo está disponible en el subgrupo de pacientes que recibieron como primer tratamiento la quimioterapia neoadyuvante. Se trata de una variable objetiva determinada por anatomía patológica y que establece la respuesta del tumor a la quimioterapia empleada. Se estudió si la expresión de p53 mutado y de Ki67 podría estar asociada a la RPC (Tabla 5).

Tabla 5. Respuesta patológica completa (RPC) en relación a la expresión de p53 y Ki67

	p53		**Ki67**	
RPC	**-**	**+**	**<15%**	**>15%**
Sí	3	14	0	17
No	48	44	33	59
	p = 0.015		p = 0.001	

Test estadístico: Chi cuadrado.

De los 112 pacientes de esta serie que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante, había datos de respuesta patológica para 109 pacientes. De los 17 tumores con RPC, 14 (82.3%) eran p53 mutado y 17 (100%) tenían altos niveles de expresión de Ki67. Por el contrario, de los 92 tumores sin RPC, 44 (47.8%) eran p53 mutado y 59 (64.1%) tenían altos niveles de Ki67 (Tabla), siendo esta diferencia de distribución estadísticamente significativa.

Respecto al control local (SLRL, SLRG y SLRLG), que depende fundamentalmente de la radioterapia, no se observó asociación alguna con p53 mutado o Ki67, ni segmentando la serie según el tipo de tratamiento inicial ni en base al subtipo molecular. Los análisis fueron negativos, tanto las asociaciones exploradas mediante test de chi cuadrado como con análisis de la supervivencia mediante test de Kaplan Meier.

4. DISCUSIÓN

Durante décadas, los sistemas clásicos de clasificación del cáncer de mama estaban basados en características histológicas. Aunque con el paso del tiempo estos sistemas de clasificación se fueron modificando según el manejo clínico de los tumores, solo recientemente se han incluido variables moleculares que han sido determinantes para la clasificación de este tipo de tumores (Perou et al. 2000). En la actualidad, los tumores de

mama se clasifican en la clínica diaria según el estado de los receptores de estrógenos, progesterona y Her2/neu, tal y como se ha descrito ampliamente a lo largo de esta Tesis Doctoral, constituyendo los cuatros subtipos moleculares básicos con los que se trabaja en la actualidad (luminal A, luminal B, Her2/neu y triple negativo). No obstante, estudios adicionales a este respecto sugieren múltiples subclases tumorales según se tengan en cuenta otros factores moleculares como el receptor de interferón, el receptor de andrógenos o la claudina (Guiu et al. 2012).

Si bien es cierto que la presencia de p53 mutado en los tumores de mama no ha sido incluido como variable en los modernos sistemas de clasificación para este tipo tumoral (Guiu et al. 2012), el hecho de que es un gen determinante cuya mutación está presente en una importante proporción de neoplasias mamarias, hace pensar que podría tener algún tipo de papel a este respeto. En nuestra serie, el 40% de los tumores mamarios eran p53 positivo (alterado), en comparación con el 30% reportado con la bibliografía (Sorlie et al. 2001). No obstante, esta proporción varía según el subtipo molecular. Entre los tumores de tipo luminal A, el 9.9% de ellos eran p53 positivo, siendo esta proporción del 78.6% entre los tumores de tipo her2/neu. Estos valores son similares a los reportados por otros autores, que han publicado porcentajes del 15% y del 80% para los tumores luminal A y triple negativo, respectivamente (Sorlie et al. 2001). La tasa de tumores p53 positivo en los tumores triple negativos de nuestra serie fue inferior a la reportada en la bibliografía (56.7%). Es importante resaltar el hecho de que el sistema de detección de mutaciones empleado condiciona estos resultados, ya que las mutaciones que pueden localizarse en el gen son múltiples. En nuestro caso, el sistema de detección de p53 fue por inmunohistoquímica, que, aunque es el sistema más ampliamente usado en la práctica clínica, ve superada su eficacia por otras técnicas tales como la secuenciación directa del gen (Bertheau et al. 2008).

Por su parte, la expresión de Ki67 sí ha sido tenida en cuenta en los nuevos sistemas de clasificación de tumores de mama. Los expertos han establecido el punto de corte en el 14%, y han sugerido que esta variable es útil para diferenciar tumores de tipo luminal A (ki67 < 14%) de tumores de tipo luminal B (ki67 > 14%) (Cheang et al. 2009). Ki67 forma

parte del panel de 16 genes que conforman el Oncotype Dx, y su nivel de expresión forma parte de la fórmula usada para el cálculo del valor de recurrencia, lo que indica que este gen es importante en la biología molecular de este tipo de tumores (Oakman et al. 2009). En nuestra serie, el 64.2% de los tumores tenían altos niveles de Ki67. Estos niveles no pueden compararse con garantías con la bibliografía, ya que la proporción de tumores de tipo luminal B (donde Ki67 tiene un papel específico) condiciona el resultado. En esta serie, el 51.9% de los tumores eran de tipo luminal B (Tabla 1).

Los tumores de mama con tinción positiva de p53 mutado son generalmente RE- y RP-. Este hecho está además asociado con mayores niveles de proliferación, menor grado de diferenciación celular, aneuploidia y peor pronóstico clínico (Hensel et al. 2002; Malamou-Mitsi et al. 2006). Algo similar se observó en nuestra serie, donde los tumores ER- y PR- tenían una mayor proporción de p53 positivo y donde los tumores con menor grado de diferenciación tumoral (grado 3) eran mayoritariamente p53 positivo (Tablas 2 y 3 se esta sección). En la misma línea, se ha reportado que los tumores de mayor tamaño y con afectación ganglionar presentan una mayor proporción de p53 mutado (Olivier et al. 2006). Aunque en nuestra serie no parece existir asociación entre la afectación ganglionar y p53 mutado, sí observamos que la proporción de tumores p53 mutado es mayor entre los tumores de mayor tamaño.

Son múltiples los estudios que observan una buena correlación entre el grado de diferenciación tumoral y marcadores proliferativos tales como Ki67 (Sahin et al. 1991). Estas observaciones concuerdan con lo visto en nuestra serie de pacientes, donde la proporción de tumores con altos niveles de Ki67 es mayor entre aquellos tumores de menor grado de diferenciación. Dada la importancia de Ki67 en relación al subtipo molecular, donde es determinante en los tumores de tipo luminal B, las asociaciones que pudieran establecerse entre Ki67 y los receptores hormonales viene determinada por los subtipos moleculares propiamente dicho. Al igual que ocurre para p53 mutado, los tumores ER- y PR- tienen una mayor expresión de Ki67.

En relación a la respuesta a los tratamientos y p53, ésta viene determinada por el tipo de tratamiento. En concreto, respecto a la quimioterapia, aquellos tumores con p53 mutado positivo parecen mostrar una mejor tasa de respuesta a la quimioterapia basada en antraciclinas (Bertheau et al. 2002; Bertheau et al. 2007). Esta aparente contradicción ha sido explicada recientemente. Este tipo de quimioterapia provoca senescencia celular de un modo similar al de p53, lo que llevaría a las células de este tipo de tumores con un estado de p53 normal a un arresto del ciclo celular y subsiguiente resistencia al tratamiento (Varna et al. 2009). En nuestra serie de pacientes, la proporción de tumores p53 positivo es superior entre los pacientes que tuvieron respuesta patológica completa (Tabla 5), lo que va en la misma línea de lo previamente publicado. El estado de p53 tiene un valor predictivo diferente dependiendo del tipo de tratamiento empleado y al subtipo molecular (Bidard et al. 2008). Más aún, el tipo de mutación presente en el gen parece determinar la respuesta a los tratamientos (Alsner et al. 2008).

Los datos sobre Ki67 y su papel como marcador predictivo son escasos y basados en resultados de laboratorios diferentes, con regímenes de tratamiento distintos y que han empleado análisis estadísticos desiguales. El papel de Ki67 en relación al tratamiento neoadyuvante parece indicar que altos niveles de expresión de esta proteína se asocian a mejores tasas de respuesta patológica completa (Yerushalmi et al. 2010), tal y como observamos en nuestra serie de pacientes. No obstante, a diferencia de lo que ocurría para p53 mutado, no existe un papel concreto en relación al tipo de quimioterapia empleada. Es interesante el hecho de que el papel predictivo de la respuesta de Ki67 en relación a la quimioterapia neoadyuvante se pierde respecto a la quimioterapia adyuvante (Yerushalmi et al. 2010). Esto, unido al hecho del papel que Ki67 tiene a la hora de clasificar los tumores de mama, diferenciando los de tipo luminal A de los de tipo luminal B con la trascendencia clínica que esto tiene en relación al pronóstico, hace que el papel de Ki67 en este tipo tumoral sea importante.

Las células irradiadas mueren, entre otras razones, por apoptosis, mecanismo en el que p53 tiene un papel elemental. Sería lógico pensar por tanto que los tumores con p53 mutado podrían responder de manera diferente a la radioterapia que aquellos con un p53

normal. En líneas generales, parece que la presencia de p53 mutado es un marcador de resistencia a la radioterapia (Lowe et al. 1994), aunque hay estudios que sugieren que el tipo de mutación acumulada es determinante para dicha respuesta. En nuestra serie de tumores, p53 mutado no se asoció al control local de la enfermedad ni fue predictivo de la supervivencia libre de recaída local, ni siquiera segmentando la serie en función del primer tratamiento recibido. Algo similar se observó para el caso de Ki67, que no pareció estar asociado al control local de la enfermedad (un parámetro fundamentalmente ligado a la radioterapia). En relación a Ki67, la bibliografía muestra un papel predictivo de la proteína pero condicionado a determinados estadios tumorales, subtipos moleculares y otras variables tumorales (Reyal et al. 2013; Zurrida et al. 2013). Si bien, el bajo número de recaídas registradas en nuestra serie junto con el tamaño muestral limitado podrían explicar la falta de correlación entre el control local y estas proteínas, hay que destacar el teórico efecto de compensación que la aceleración de nuestros esquemas induciría sobre las altas tasas de proliferación y otras características adversas en los tumores, con el consiguiente aumento en el control local.

En conclusión, p53 y Ki67 son dos marcadores moleculares que se asocian al cáncer de mama, condicionando la clasificación molecular de los tumores de mama y actuando como factores pronósticos de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

CAPÍTULO VI

Resumen Y Conclusiones

CAPITULO VI: RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres, siendo la radioterapia parte integral del tratamiento multidisciplinar de este tumor. Su papel se considera imprescindible para el control local de la enfermedad tras cirugía conservadora.

Los avances realizados en radiobiología con la determinación del alfa/beta de los tumores de mama con valores entre 4-5, próximos al alfa/beta de los tejidos de reparación lenta, han permitido el planteamiento de esquemas de hipofraccionamiento en el tratamiento con radioterapia de estos tumores.

En este trabajo se analiza un grupo de pacientes con cáncer de mama localizado que recibió tratamiento con cirugía conservadora seguido de RT hipofraccionada acelerada. El objetivo es demostrar la eficacia de estos esquemas de tratamiento y valorar su toxicidad. Para ello se comparan dichos resultados con los obtenidos en los brazos control de los estudios fase III publicados sobre hipofraccionamiento, canadiense y START B (si bien las características clínicas de nuestra serie son más desfavorables debido a un mayor porcentaje de afectación ganglionar).
Los resultados objetivan una supervivencia libre de recaída local a 60 meses de 96.8%, equiparable a la informada en los brazos controles de los estudios fase III (92.6 y 96.7% respectivamente). Otro de los puntos cuestionables en el hipofraccionamiento es su aplicabilidad en mamas voluminosas y/o en áreas ganglionares. En nuestra serie no hubo restricción en cuanto al tamaño de la mama. Cuando se analizó la toxicidad global no se objetivaron diferencias con las descritas en los grupos control, lo cual indica que dicha variable no debería ser un impedimento en la utilización de estos esquemas.

Los resultados de este primer análisis parecen confirmar, por tanto, la eficacia y la seguridad de los esquemas hipofraccionados en relación al control local, lo cual refuerza la idea de su utilización como tratamiento estándar en los estadíos iniciales de la enfermedad. Sin embargo no existen estudios fase III que avalen su utilización en pacientes con estadíos avanzados tratadas inicialmente con quimioterapia neoadyuvante.

El segundo objetivo de esta tesis es valorar la eficacia y toxicidad de los esquemas de hipofraccionamiento en un subgrupo de pacientes con tumores con características de mal pronóstico que requieren quimioterapia neoadyuvante. La serie está constituida por 157 pacientes, siendo más del 70% estadíos ≥ II y el 25% subtipos moleculares no luminales (triple negativo, Her-2 positivo).

El control local a 60 meses fue del 93.6%, resultado comparable al del grupo de tumores con cirugía primaria analizado previamente. Es importante destacar que cuando se realiza el análisis considerando los diferentes subtipos moleculares no se observan diferencias significativas en relación al control local. El estudio de toxicidad también muestra datos equiparables a los del grupo control. Considerando estos datos se puede concluir que estos esquemas muestran excelentes resultados en relación al control local, independientemente del estadío inicial y de las características moleculares del tumor.

Se ha descrito un peor control local en los subtipos moleculares de mal pronóstico. Dentro de las características inherentes a estos subtipos se encuentran elevadas tasas de proliferación y alteración de p53. Por otro lado, la aceleración del tratamiento añadida al hipofraccionamiento evitaría la repoblación durante el mismo, lo cual podría ser ventajoso en aquellos tumores con alto índice de proliferación. El siguiente objetivo de este estudio es analizar la relación entre la proliferación tumoral, p53 y el control local tras la utilización de esquemas de hipofraccionamiento acelerado. Los resultados objetivan una relación directa entre el tamaño tumoral y el grado de diferenciación en relación con las tasas de proliferación y con la alteración de p53. Además se observó una estrecha relación entre las diferentes variables moleculares analizadas, de manera que tumores con receptores hormonales negativos presentaban mayores tasas de proliferación y alteración de p53. Estos hallazgos tuvieron su traducción con respecto al subtipo molecular. Aquellos de peor pronóstico presentaban mayor proporción de p53 mutado y ki67 elevado.

Cuando se analizan estos subgrupos en relación al control local no se encuentran diferencias significativas. Se podría decir que la aceleración del tratamiento en los subgrupos luminales en los que la tasa de proliferación es baja, no aportaría beneficio a nivel del control local a estos tumores en relación a los esquemas clásicos. Sin embargo,

pacientes con tumores con elevadas tasas de proliferación se beneficiarían del acortamiento del tiempo total de tratamiento, al impedirse la repoblación.

Con los resultados expresados anteriormente, aunque conscientes de su limitación por el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento, se podría concluir que los esquemas de hipofraccionamiento utilizados suponen una excelente opción terapéutica consiguiendo controlar localmente la enfermedad independientemente de las características moleculares de los tumores.

CONCLUSIONES

1. El presente esquema de hipofraccionamiento suavemente acelerado produce excelentes tasas de control local de la enfermedad, similares a las ofertadas por los tratamientos convencionales tanto en cuanto a efectividad y seguridad en estadíos iniciales de la enfermedad.

2. Nuestro esquema de hipofraccionamiento ha demostrado ser adecuado para todo tipo de pacientes, con independencia del volumen mamario y/o la inclusión de áreas ganglionares.

3. Los excelentes resultados obtenidos en este trabajo, para pacientes con tumores de mal pronóstico que requieren quimioterapia neoadyuvante, son explicados a nuestro juicio por el efecto de la aceleración del tratamiento en la prevención de la repoblación tumoral durante el mismo, especialmente en casos con características moleculares desfavorables.

4. La expresión de p53 alterada y la elevación de ki67 se han relacionado con subtipos moleculares de mal pronóstico y con la respuesta a quimioterapia neoadyuvante. Este hecho podría permitir una mejora en la selección de pacientes para los diversos tratamientos.

Referencias

REFERENCIAS

(1991). "NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer." JAMA **265**(3): 391-395.

Aapro, M., J. Van Erps, et al. (2009). "Managing cancer-related anaemia in congruence with the EORTC guidelines is an independent predictor of haemoglobin outcome: initial evidence from the RESPOND study." Eur J Cancer **45**(1): 8-11.

Agrawal, R. K., A. Alhasso, et al. (2011). "First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015)." Radiother Oncol **100**(1): 93-100.

Albain, K. S., W. E. Barlow, et al. (2010). "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 **11**(1): 55-65.

Albert, J. M., A. M. Gonzalez-Angulo, et al. (2010). "Estrogen/progesterone receptor negativity and HER2 positivity predict locoregional recurrence in patients with T1a,bN0 breast cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **77**(5): 1296-1302.

Alsner, J., V. Jensen, et al. (2008). "A comparison between p53 accumulation determined by immunohistochemistry and TP53 mutations as prognostic variables in tumours from breast cancer patients." Acta Oncol 4**7**(4): 600-607.

Arriagada, R., M. G. Le, et al. (2003). "Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients." Ann Oncol **14**(11): 1617-1622.

Arvold, N. D., A. G. Taghian, et al. (2011). "Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy." J Clin Oncol **29**(29): 3885-3891.

Bartelink, H., J. C. Horiot, et al. (2001). "Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation." N Engl J Med **345**(19): 1378-1387.

Bartelink, H., J. C. Horiot, et al. (2007). "Impact of a 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 **25**(22): 3259-3265.

Benson, J. R., I. Jatoi, et al. (2009). "Early breast cancer." Lancet **373**(9673): 1463-1479.

Bentzen, S. M., R. K. Agrawal, et al. (2008a). "The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial." Lancet Oncol **9**(4): 331-341.

Bentzen, S. M., R. K. Agrawal, et al. (2008b). "The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial." Lancet **371**(9618): 1098-1107.

Berns, E. M., J. A. Foekens, et al. (2000). "Complete sequencing of TP53 predicts poor response to systemic therapy of advanced breast cancer." Cancer Res **60**(8): 2155-2162.

Bertheau, P., M. Espie, et al. (2008). "TP53 status and response to chemotherapy in breast cancer." Pathobiology **75**(2): 132-139.

Bertheau, P., F. Plassa, et al. (2002). "Effect of mutated TP53 on response of advanced breast cancers to high-dose chemotherapy." Lancet **360**(9336): 852-854.

Bertheau, P., E. Turpin, et al. (2007). "Exquisite sensitivity of TP53 mutant and basal breast cancers to a dose-dense epirubicin-cyclophosphamide regimen." PLoS Med **4**(3): e90.

Bidard, F. C., M. C. Matthieu, et al. (2008). "p53 status and efficacy of primary anthracyclines/alkylating agent-based regimen according to breast cancer molecular classes." Ann Oncol **19**(7): 1261-1265.

Billar, J. A., A. C. Dueck, et al. (2010). "Triple-negative breast cancers: unique clinical presentations and outcomes." Ann Surg Oncol **17 Suppl 3**: 384-390.

Blichert-Toft, M., P. Christiansen, et al. (2008). "Danish Breast Cancer Cooperative Group--DBCG: History, organization, and status of scientific achievements at 30-year anniversary." Acta Oncol **47**(4): 497-505.

Blichert-Toft, M., C. Rose, et al. (1992). "Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group." J Natl Cancer Inst Monogr(11): 19-25.

Broet, P., S. M. Scholl, et al. (1999). "Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial." Breast Cancer Res Treat **58**(2): 151-156.

Brunt, A. M., M. A. Sydenham, et al. (2009). " 7LBA A 5-fraction regimen of adjuvant radiotherapy for women with early breast cancer: first analysis of the randomised UK FAST trial." Eur J Cancer (Supplements) **7**(3): 2.

Buchholz, T. A., S. L. Tucker, et al. (2002). "Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation." J Clin Oncol **20**(1): 17-23.

Buyse, M., S. Loi, et al. (2006). "Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer." J Natl Cancer Inst **98**(17): 1183-1192.

Cardoso, F., L. Van't Veer, et al. (2008). "Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial." J Clin Oncol **26**(5): 729-735.

Clark, R. M., P. B. McCulloch, et al. (1992). "Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer." J Natl Cancer Inst **84**(9): 683-689.

Clark, R. M., T. Whelan, et al. (1996). "Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group." J Natl Cancer Inst **88**(22): 1659-1664.

Clarke, M., R. Collins, et al. (2005). "Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." Lancet **366**(9503): 2087-2106.

Correa Geyer, F. and J. S. Reis-Filho (2009). "Microarray-based gene expression profiling as a clinical tool for breast cancer management: are we there yet?" Int J Surg Pathol **17**(4): 285-302.

Cuzick, J., H. Stewart, et al. (1987). "Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer." Cancer Treat Rep **71**(1): 15-29.

Chang, H. Y., D. S. Nuyten, et al. (2005). "Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(10): 3738-3743.

Cheang, M. C., S. K. Chia, et al. (2009). "Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer." J Natl Cancer Inst **101**(10): 736-750.

Chen, A. M., F. Meric-Bernstam, et al. (2004). "Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience." J Clin Oncol **22**(12): 2303-2312.

Darby, S., P. McGale, et al. (2011). "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials." Lancet **378**(9804): 1707-1716.

Darby, S. C., M. Ewertz, et al. (2013). "Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer." N Engl J Med **368**(11): 987-998.

Dent, R., M. Trudeau, et al. (2007). "Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence." Clin Cancer Res **13**(15 Pt 1): 4429-4434.

Dirbas, F. (2006). "Highlights breast surgery." San Anthony Breast Cancer Symposium

Dumay, A., J. P. Feugeas, et al. (2013). "Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups." Int J Cancer **132**(5): 1227-1231.

Eaton, L. (2003). "World cancer rates set to double by 2020." BMJ **326**(7392): 728.

EBCTCG (1995). "Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group." N Engl J Med **333**(22): 1444-1455.

EBCTCG (2000). "Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group." Lancet **355**(9217): 1757-1770.

EBCTCG (2005). "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." Lancet **365**(9472): 1687-1717.

Extermann, M. and A. Hurria (2007). "Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer." J Clin Oncol **25**(14): 1824-1831.

Fan, C., D. S. Oh, et al. (2006). "Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer." N Engl J Med **355**(6): 560-569.

Farmer, P., H. Bonnefoi, et al. (2005). "Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis." Oncogene **24**(29): 4660-4671.

Fisher, B., S. Anderson, et al. (2002a). "Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer." N Engl J Med **347**(16): 1233-1241.

Fisher, B., S. Anderson, et al. (1995). "Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer." N Engl J Med **333**(22): 1456-1461.

Fisher, B., A. Brown, et al. (1997). "Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18." J Clin Oncol **15**(7): 2483-2493.

Fisher, B., J. Bryant, et al. (2002b). "Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less." J Clin Oncol **20**(20): 4141-4149.

Fisher, B., C. Redmond, et al. (1983). "Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer." J Clin Oncol **1**(4): 227-241.

Fisher, B., C. Redmond, et al. (1989). "Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer." N Engl J Med **320**(13): 822-828.

Foekens, J. A., D. Atkins, et al. (2006). "Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer." J Clin Oncol **24**(11): 1665-1671.

Forrest, A. P., H. J. Stewart, et al. (1996). "Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group." Lancet **348**(9029): 708-713.

Fowler, J. F. (1989). "The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy." Br J Radiol **62**(740): 679-694.

Freedman, G. M., P. R. Anderson, et al. (2009). "Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation." Cancer **115**(5): 946-951.

Fyles, A. W., D. R. McCready, et al. (2004). "Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer." N Engl J Med **351**(10): 963-970.

Goldhirsch, A., W. C. Wood, et al. (2011). "Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011." Ann Oncol **22**(8): 1736-1747.

Goldstein, L. J., R. Gray, et al. (2008). "Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features." J Clin Oncol **26**(25): 4063-4071.

Guiu, S., S. Michiels, et al. (2012). "Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement." Ann Oncol **23**(12): 2997-3006.

Haffty, B. G., Q. Yang, et al. (2006). "Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer." J Clin Oncol **24**(36): 5652-5657.

Hamilton, A. and M. Piccart (2000). "The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: a review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2." Ann Oncol **11**(6): 647-663.

Harris, L., H. Fritsche, et al. (2007). "American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer." J Clin Oncol **25**(33): 5287-5312.

Haviland, J. S., J. R. Owen, et al. (2013). "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 Oncol **14**(11): 1086-1094.

Haviland, J. S., J. R. Yarnold, et al. (2010). "Hypofractionated radiotherapy for breast cancer." N Engl J Med **362**(19): 1843; author reply 1843-1844.

Hensel, M., A. Schneeweiss, et al. (2002). "P53 is the strongest predictor of survival in high-risk primary breast cancer patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell support." Int J Cancer **100**(3): 290-296.

Holli, K., P. Hietanen, et al. (2009). "Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial." J Clin Oncol **27**(6): 927-932.

Holli, K., R. Saaristo, et al. (2001). "Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study." Br J Cancer **84**(2): 164-169.

Hu, Z., C. Fan, et al. (2006). "The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms." BMC Genomics **7**: 96.

Hughes, K. S., L. A. Schnaper, et al. (2004). "Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer." N Engl J Med **351**(10): 971-977.

Jacobson, J. A., D. N. Danforth, et al. (1995). "Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer." N Engl J Med **332**(14): 907-911.

Jemal, A., F. Bray, et al. (2011). "Global cancer statistics." CA Cancer J Clin **61**(2): 69-90.

Kennecke, H., R. Yerushalmi, et al. (2010). "Metastatic behavior of breast cancer subtypes." J Clin Oncol **28**(20): 3271-3277.

Keshgegian, A. A. and A. Cnaan (1996). "Estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive breast carcinoma: poor clinical outcome." Arch Pathol Lab Med **120**(10): 970-973.

Kuerer, H. M., A. A. Sahin, et al. (1999). "Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy." Ann Surg **230**(1): 72-78.

Kunkler, I. H., L. J. Williams, et al. (2009). "Breast radiotherapy: considerations in older patients." Clin Oncol (R Coll Radiol) **21**(2): 111-117.

Kyndi, M., M. Overgaard, et al. (2009). "High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c." Radiother Oncol **90**(1): 74-79.

Kyndi, M., F. B. Sorensen, et al. (2008). "Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group." J Clin Oncol **26**(9): 1419-1426.

Liljegren, G., L. Holmberg, et al. (1994). "Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group." J Natl Cancer Inst **86**(9): 717-722.

Lowe, S. W., S. Bodis, et al. (1994). "p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo." Science **266**(5186): 807-810.

Ma, X. J., Z. Wang, et al. (2004). "A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen." Cancer Cell **5**(6): 607-616.

Magee, B., R. Swindell, et al. (1996). "Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial." Radiother Oncol **39**(3): 223-227.

Makris, A., T. J. Powles, et al. (1998). "A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer." Ann Oncol **9**(11): 1179-1184.

Malamou-Mitsi, V., H. Gogas, et al. (2006). "Evaluation of the prognostic and predictive value of p53 and Bcl-2 in breast cancer patients participating in a randomized study with dose-dense sequential adjuvant chemotherapy." Ann Oncol **17**(10): 1504-1511.

Mamounas, E. P., G. Tang, et al. (2010). "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 NSABP B-20." J Clin Oncol **28**(10): 1677-1683.

Marks, L. B. and L. R. Prosnitz (2014). "Reducing local therapy in patients responding to preoperative systemic therapy: are we outsmarting ourselves?" J Clin Oncol **32**(6): 491-493.

Mauri, D., N. Pavlidis, et al. (2005). "Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis." J Natl Cancer Inst **97**(3): 188-194.

Mauriac, L., G. MacGrogan, et al. (1999). "Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS)." Ann Oncol **10**(1): 47-52.

McCready, D. R., G. N. Hortobagyi, et al. (1989). "The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer." Arch Surg **124**(1): 21-25.

Millar, E. K., P. H. Graham, et al. (2009). "Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel." J Clin Oncol **27**(28): 4701-4708.

Mook, S., M. K. Schmidt, et al. (2009). "The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study." Breast Cancer Res Treat **116**(2): 295-302.

Morris, A. D., R. D. Morris, et al. (1997). "Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival." Cancer J Sci Am **3**(1): 6-12.

Nguyen, P. L., A. G. Taghian, et al. (2008). "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 **26**(14): 2373-2378.

Nielsen, T. O., F. D. Hsu, et al. (2004). "Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma." Clin Cancer Res **10**(16): 5367-5374.

Oakman, C., S. Bessi, et al. (2009). "Recent advances in systemic therapy: new diagnostics and biological predictors of outcome in early breast cancer." Breast Cancer Res **11**(2): 205.

Oh, J. L., G. Nguyen, et al. (2007). "Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy." Cancer **110**(11): 2420-2427.

Olivier, M., A. Langerod, et al. (2006). "The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer." Clin Cancer Res **12**(4): 1157-1167.

Olivotto, I. A., L. M. Weir, et al. (1996). "Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation." Radiother Oncol **41**(1): 7-13.

Overgaard, M., P. S. Hansen, et al. (1997). "Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial." N Engl J Med **337**(14): 949-955.

Overgaard, M., M. B. Jensen, et al. (1999). "Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial." Lancet **353**(9165): 1641-1648.

Owen, J. R., A. Ashton, et al. (2006). "Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial." Lancet Oncol **7**(6): 467-471.

Paik, S., S. Shak, et al. (2004). "A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer." N Engl J Med **351**(27): 2817-2826.

Paik, S., G. Tang, et al. (2006). "Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer." J Clin Oncol **24**(23): 3726-3734.

Parker, J., A. Prat, et al. (2009a). "Breast Cancer Molecular Subtypes Predict Response to Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy." Cancer Research **69**(24 (Suppl 3)).

Parker, J. S., M. Mullins, et al. (2009b). "Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes." J Clin Oncol **27**(8): 1160-1167.

Peppercorn, J., C. M. Perou, et al. (2008). "Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer." Cancer Invest **26**(1): 1-10.

Perou, C. M. (2011). "Molecular stratification of triple-negative breast cancers." Oncologist **16 Suppl 1**: 61-70.

Perou, C. M., T. Sorlie, et al. (2000). "Molecular portraits of human breast tumours." Nature **406**(6797): 747-752.

Piccart-Gebhart, M. J., M. Procter, et al. (2005). "Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer." N Engl J Med **353**(16): 1659-1672.

Polgar, C., J. Fodor, et al. (2002). "Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial." Strahlenther Onkol **178**(11): 615-623.

Prat, A., J. S. Parker, et al. (2010). "Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer." Breast Cancer Res **12**(5): R68.

Pusztai, L., C. Mazouni, et al. (2006). "Molecular classification of breast cancer: limitations and potential." Oncologist **11**(8): 868-877.

Rakha, E. A., M. E. El-Sayed, et al. (2007). "Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype." J Clin Oncol **25**(30): 4772-4778.

Rancati, T., B. Wennberg, et al. (2007). "Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models." Radiother Oncol **82**(3): 308-316.

Rastogi, P., S. J. Anderson, et al. (2008). "Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27." J Clin Oncol **26**(5): 778-785.

Ravdin, P. M., L. A. Siminoff, et al. (2001). "Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer." J Clin Oncol **19**(4): 980-991.

Reyal, F., D. Hajage, et al. (2013). "Long-term prognostic performance of Ki67 rate in early stage, pT1-pT2, pN0, invasive breast carcinoma." PLoS One **8**(3): e55901.

Romenstaing, P. and Y. Lehingue (2001). "Role of a 10-Gy boost in the conservation treatment of early breast cancer: results of a randomized trial in Lyon, France." Int J. Radiat Oncol Biol Phys.

Romestaing, P., Y. Lehingue, et al. (1997). "Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France." J Clin Oncol **15**(3): 963-968.

Romond, E. H., E. A. Perez, et al. (2005). "Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer." N Engl J Med **353**(16): 1673-1684.

Rouzier, R., J. M. Extra, et al. (2001). "Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery." J Clin Oncol **19**(18): 3828-3835.

Rouzier, R., C. M. Perou, et al. (2005). "Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy." Clin Cancer Res **11**(16): 5678-5685.

Rutqvist, L. E., C. Rose, et al. (2003). "A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer." Acta Oncol **42**(5-6): 532-545.

Sahin, A. A., J. Ro, et al. (1991). "Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis." Cancer **68**(3): 549-557.

Sanghani, M., P. T. Truong, et al. (2010). "Validation of a web-based predictive nomogram for ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving therapy." J Clin Oncol **28**(5): 718-722.

Sarrazin, D., M. G. Le, et al. (1989). "Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer." Radiother Oncol **14**(3): 177-184.

Shah, C., F. Vicini, et al. (2013). "The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation." Brachytherapy **12**(4): 267-277.

Shapiro, C. L., P. H. Hardenbergh, et al. (1998). "Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients." J Clin Oncol **16**(11): 3493-3501.

Shelley, W. and M. Brundage (1999). "Cosmetic outcome with a shorter fractionation Schedule for post-lumpectomy breast cancer patients. ." Clin invest Med **22**((suppl 4)): S40.

Sioshansi, S., S. Ehdaivand, et al. (2012). "Triple negative breast cancer is associated with an increased risk of residual invasive carcinoma after lumpectomy." Cancer **118**(16): 3893-3898.

Slamon, D. J., G. M. Clark, et al. (1987). "Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene." Science **235**(4785): 177-182.

Smid, M., Y. Wang, et al. (2008). "Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse." Cancer Res **68**(9): 3108-3114.

Sorlie, T., C. M. Perou, et al. (2001). "Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(19): 10869-10874.

Sorlie, T., R. Tibshirani, et al. (2003). "Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(14): 8418-8423.

Sparano, J. A. and S. Paik (2008). "Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials." J Clin Oncol **26**(5): 721-728.

Spooner, D., D. D. Stocken, et al. (2012). "A randomised controlled trial to evaluate both the role and the optimal fractionation of radiotherapy in the conservative management of early breast cancer." Clin Oncol (R Coll Radiol) **24**(10): 697-706.

Staaf, J., M. Ringner, et al. (2010). "Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2--positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome." J Clin Oncol **28**(11): 1813-1820.

START_Trialists (2012). "The UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) Trials: 10-year follow-up results." CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 104.

Suh, W. W., L. J. Pierce, et al. (2005). "A cost comparison analysis of partial versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **62**(3): 790-796.

Tavassoli, F. A. and P. Devilee (2003). "World Health Organization classiffication of tumors, tumors of the breast and female genital organs." IARC Press **2nd edition**.

Valagussa, P., M. Zambetti, et al. (1994). "Cardiac effects following adjuvant chemotherapy and breast irradiation in operable breast cancer." Ann Oncol **5**(3): 209-216.

Van de Steene, J., G. Soete, et al. (2000). "Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link." Radiother Oncol **55**(3): 263-272.

van de Vijver, M. J., Y. D. He, et al. (2002). "A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer." N Engl J Med **347**(25): 1999-2009.

van der Hage, J. A., C. J. van de Velde, et al. (2001). "Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902." J Clin Oncol **19**(22): 4224-4237.

van Dongen, J. A., H. Bartelink, et al. (1992). "Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer." Eur J Cancer **28A**(4-5): 801-805.

van Dongen, J. A., A. C. Voogd, et al. (2000). "Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial." J Natl Cancer Inst **92**(14): 1143-1150.

Varna, M., J. Lehmann-Che, et al. (2009). "p53 dependent cell-cycle arrest triggered by chemotherapy in xenografted breast tumors." Int J Cancer **124**(4): 991-997.

Veronesi, U., A. Banfi, et al. (1990). "Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial." Eur J Cancer **26**(6): 668-670.

Veronesi, U., N. Cascinelli, et al. (2002). "Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer." N Engl J Med **347**(16): 1227-1232.

Veronesi, U., E. Marubini, et al. (2001). "Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial." Ann Oncol **12**(7): 997-1003.

Voduc, K. D., M. C. Cheang, et al. (2010). "Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse." J Clin Oncol **28**(10): 1684-1691.

von Minckwitz, G., S. Kummel, et al. (2008). "Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study." J Natl Cancer Inst **100**(8): 552-562.

Vousden, K. H. and X. Lu (2002). "Live or let die: the cell's response to p53." Nat Rev Cancer **2**(8): 594-604.

Weigelt, B., F. C. Geyer, et al. (2009). "Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type." Mod Pathol **22**(11): 1401-1414.

Weigelt, B. and J. S. Reis-Filho (2009). "Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy?" Nat Rev Clin Oncol **6**(12): 718-730.

Whelan, T., R. MacKenzie, et al. (2002). "Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer." J Natl Cancer Inst **94**(15): 1143-1150.

Whelan, T., D. Marcellus, et al. (1993). "Adjuvant radiotherapy for early breast cancer: patterns of practice in Ontario." CMAJ **149**(9): 1273-1277.

Whelan, T. J., J. P. Pignol, et al. (2010). "Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer." N Engl J Med **362**(6): 513-520.

Wirapati, P., C. Sotiriou, et al. (2008). "Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures." Breast Cancer Res **10**(4): R65.

Wolmark, N., J. Wang, et al. (2001). "Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18." J Natl Cancer Inst Monogr(30): 96-102.

Xing, Y., M. Foy, et al. (2006). "Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer." Br J Surg **93**(5): 539-546.

Yamada, Y., I. Ackerman, et al. (1999). "Does the dose fractionation schedule influence local control of adjuvant radiotherapy for early stage breast cancer?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **44**(1): 99-104.

Yarnold, J., A. Ashton, et al. (2005). "Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial." Radiother Oncol **75**(1): 9-17.

Yarnold, J., S. M. Bentzen, et al. (2011). "Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities." Int J Radiat Oncol Biol Phys **79**(1): 1-9.

Yerushalmi, R., R. Woods, et al. (2010). "Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential." Lancet Oncol **11**(2): 174-183.

Zurrida, S., V. Bagnardi, et al. (2013). "High Ki67 predicts unfavourable outcomes in early breast cancer patients with a clinically clear axilla who do not receive axillary dissection or axillary radiotherapy." Eur J Cancer **49**(15): 3083-3092.