

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de doctorado en Medicina 260S



TESIS DOCTORAL

Recaída locorregional en mujeres con cáncer de
mama portadoras de mutación BRCA tratadas
mediante cirugía conservadora

DÑA. MARÍA JOSÉ JUAN FITA

DIRIGIDA POR:

DRA. DÑA. ANA LLUCH HERNÁNDEZ

CO-DIRIGIDA POR:

DRA. DÑA. AMPARO RUIZ SIMÓN

DR. D. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ-GUERRERO

2015

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina



Tesis Doctoral:

Recaída locorregional en mujeres con cáncer de mama portadoras de mutación BRCA tratadas mediante cirugía conservadora

Estudios de doctorado cursados:

Programa de Doctorado en Medicina 260S

Doctoranda:

Dña. M^a José Juan Fita

Directora:

Dr. Dña Ana Lluch Hernández

Co-directores:

Dr. Dña Amparo Ruiz Simón

Dr. D Jose Antonio López-Guerrero

Dña. Ana Lluch Hernández, Doctora en Medicina y Catedrática del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia

Dña. Amparo Ruiz Simón, Doctora en Medicina y Oncóloga médica en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología

D. José Antonio López-Guerrero, Doctor en Medicina y Biólogo molecular en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, **“Recaída locorregional en mujeres con cáncer de mama portadoras de mutación BRCA tratadas mediante cirugía conservadora”**, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. Maria José Juan Fita y constituye su Tesis para optar al grado de Doctora.

Y para que conste y en cumplimiento de la legislación vigente, firman el presente certificado en Valencia, a 23 de Octubre de 2015.

Fdo.: Ana Lluch

Fdo.: Amparo Ruiz

Fdo: J.A. López-Guerrero

A mi madre y a mi padre, por ser mi fortaleza cuando caigo, mi motor cuando enlentezco, y mi apoyo constante. Por los valores que me habéis enseñado y por haberme hecho la persona que hoy soy. Porque la carrera de Medicina, el MIR y esta tesis son más vuestros que míos. Y porque no tendré vidas suficientes para agradecer todo lo que me habéis dado.

A mi hermana, por su tesón, su valor, su fuerza, por la ilusión y alegría que transmite y por ser el espejo en el que quiero mirarme.

A Rafa, por ser mi compañero de viaje, por el tiempo que te he robado con mis ratos de estudio, por tu comprensión, tu ayuda y tu paciencia, porque sin ti esta tesis, ni muchas otras cosas, habrían sido posibles.

A Alba, mi luz, por enseñarme la capacidad de querer ilimitadamente.

Agradecimientos

A la Dra. Ana Lluch, por su motivación en esta tesis y su ejemplo de actividad investigadora y desarrollo profesional intachable.

A la Dra. Amparo Ruiz, por ser una gran profesional con un trato cercano e impecable hacia sus pacientes. No sabré cómo agradecerle todo el esfuerzo y dedicación que has puesto en este proyecto. Gracias por tu empuje, tu confianza y entusiasmo. Por haberme hecho mejor profesional y mejor persona. Gracias por estar siempre.

Al Dr. Jose Antonio López-Guerrero, porque tus conocimientos, tu orientación, tu manera de trabajar y tu motivación constante han sido fundamentales para poder realizar este trabajo.

Al Dr. Vicente Guillem, mi jefe. Porque has confiado en mí desde que nos conocimos. Por defenderme y valorarme, por tu ayuda siempre que la he necesitado, por tu palmadita en la espalda en cada proyecto, tus palabras de aliento, por permitirme aprender de ti y por ponérmelo todo tan fácil y sin condiciones. Gracias por creer en mí.

A Luís Aparicio, que fue el promotor de esta tesis cuando llegó al hospital con la normativa del Departamento en la mano. Fue el empujón que necesitaba. Gracias por todos tus trámites y por hacerme sencillo lo difícil.

Al Dr. Miguel Ángel Climent, mi compañero urológico. Por tu cariño constante y tus momentos de escucha activa. Por tus consejos cuando los he precisado, por ponerme siempre tu hombro, enseñarme desinteresadamente y dejarme hacer. Ya no entiendo el trabajo sin ti cerca.

Al Servicio de Oncología, con mención especial a mis compañeros de comedor. Porque sin vosotros la desconexión no sería tal, por las sesiones con el plato en la mano, por hacerme sonreír incluso en los días

nublados, por quererme como soy y por ayudarme siempre a sacar lo positivo de todo.

A Gema y Silvia, las Secretarias del Servicio de Oncología, por vuestro apoyo y ánimo en cada momento, siempre con una sonrisa.

A mis compañer@s de Consejo Genético, Ana García, Paco Gozalbo, Zaida García-Casado, Ascen Landete, Paco Llopis y Pilar Llombart. Sois un equipazo y estoy orgullosa de formar parte de él.

A Elena Oliete, por tu ayuda desinteresada en este proyecto. Sin tu entusiasmo y colaboración en los últimos momentos no habría sido posible. La vida te demuestra que quedan buenas personas por conocer.

A mis compañeros del Programa de Cáncer Hereditario por ayudarme en la recogida de los casos de forma desinteresada e inmediata. Por hacerme sentir una más, por vuestra colaboración a cada llamada de teléfono y vuestra entrega en cada proyecto.

A mis amig@s, siempre capaces de encontrar una palabra de apoyo. No puedo sentirme más afortunada de haberme cruzado en vuestras vidas.

A María, por tu ayuda con las historias desde el momento en que te hablé de esta tesis, por las conversaciones en la consulta once y tus consejos, porque no hay día que pase que no me vengas a la mente y te eche de menos. Espero que sigas emitiendo tanta luz allí donde estés.

Mi más emotiva dedicatoria para todos/as aquellos/as pacientes que han permitido realizar esta actividad investigadora, unos por participar en ella, otros por animarme constantemente a llevarla a cabo. A todos aquellos a los que he podido acompañar hasta el final, que me han dado su mano sin perder la sonrisa, y pese a todo el sufrimiento que esta enfermedad conlleva, me han enseñado lo que es ser valiente. Siempre os llevaré en mi recuerdo.

*No busques el momento adecuado,
encuentra el momento y conviértelo en el adecuado.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Generalidades	3
1.1.1. Epidemiología	3
1.1.2. Factores de riesgo	6
1.1.2.1. Factores de riesgo no genéticos	6
1.1.2.2. Factores de riesgo genéticos	8
1.1.3. Historia natural del cáncer de mama	9
1.1.4. Clasificación histológica	11
1.1.4.1. Carcinoma ductal: in situ e infiltrante	12
1.1.4.2. Carcinoma lobulillar: in situ e infiltrante	13
1.1.5. Subtipos moleculares	13
1.1.6. Estadificación	15
1.1.7. Factores predictivos de recaída locorregional	15
1.1.7.1. Edad al diagnóstico	16
1.1.7.2. Tamaño tumoral	17
1.1.7.3. Márgenes de resección	17
1.1.7.4. Infiltración linfovascular	18
1.1.7.5. Componente intraductal	18
1.1.8. Influencia del tratamiento en la recaída locorregional	19
1.1.8.1. Cirugía: tumorectomía versus mastectomía	19
1.1.8.2. Quimioterapia	20
1.1.8.3. Terapia dirigida	21
1.1.8.4. Hormonoterapia	23
1.1.8.4.1. Tamoxifeno	23
1.1.8.4.2. Inhibidores de aromatasas	24
1.1.8.5. Radioterapia	24
1.2. Cáncer de mama hereditario	28
1.2.1. Susceptibilidad genética	28
1.2.2. <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> . Estructura y función	32
1.2.3. Otros síndromes que confieren susceptibilidad al cáncer de mama	32
1.2.4. Mutaciones en <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> . Análisis molecular	35
1.2.5. Penetrancia de mutaciones <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	39
1.2.6. Características clínicopatológicas de los tumores de pacientes portadoras de mutación <i>BRCA</i>	42
1.2.7. Cáncer de mama contralateral	43
1.2.8. Recaída ipsilateral	45

1.3. Asesoramiento genético en cáncer de mama	56
1.3.1. Definición de Consejo Genético	56
1.3.2. Fases del asesoramiento genético	56
1.3.2.1. Historia personal y familiar	56
1.3.2.2. Criterios de selección para realizar un estudio genético en el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario	57
1.3.2.3. Estudio genético y resultados	58
1.4. Medidas profilácticas y terapéuticas en pacientes con mutación <i>BRCA</i>	59
1.4.1. Estrategias de prevención primaria	59
1.4.1.1. Cambios en el estilo de vida	59
1.4.1.2. Cirugía de reducción de riesgo	60
1.4.1.2.1. Mastectomía bilateral profiláctica	60
1.4.1.2.2. Salpingooforectomía bilateral profiláctica	62
1.4.1.3. Quimioprevención	64
1.5. Unidades de Consejo Genético en Cáncer en la Comunidad Valenciana	65
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
3. METODOLOGÍA	71
3.1. Diseño	73
3.2. Pacientes	73
3.3. Criterios de inclusión	74
3.4. Criterios de exclusión	74
3.5. Periodo de estudio	74
3.6. Selección de pacientes	74
3.6.1. Selección de casos	74
3.6.2. Selección de controles	75
3.7. Análisis de ADN	75
3.8. Recogida de datos	76
3.9. Variables	77
3.9.1. Variables analizadas en el diagnóstico del tumor primario	77
3.9.2. Variables analizadas en el diagnóstico de la recaída tumoral	77
3.10. Análisis estadístico	78
3.11. Aspectos éticos	81

4. RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL	83
4.1. Análisis de casos	85
4.1.1. Descripción de la muestra analizada	85
4.1.2. Descripción de las principales características del CM primario	87
4.1.2.1. Características clínicas asociadas al CM primario	87
4.1.2.1.1. Edad	89
4.1.2.1.2. Estado hormonal	89
4.1.2.1.3. Localización anatómica	90
4.1.2.1.4. Estadio clínico	91
4.1.2.1.5. Tratamiento quirúrgico	91
4.1.2.2. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario	92
4.1.2.2.1. Anatomía patológica	94
4.1.2.2.2. Status HER2	95
4.1.2.2.3. Receptores hormonales	95
4.1.2.2.4. Otras características anatomopatológicas	96
4.1.2.2.5. Estadio patológico	97
4.1.3. Tratamiento sistémico	99
4.1.3.1. Tratamiento neoadyuvante	99
4.1.3.2. Tratamiento adyuvante	100
4.1.4. Seguimiento de las pacientes analizadas	103
4.1.4.1. Supervivencia global	103
4.1.4.2. Supervivencia cáncer específica	108
4.1.4.3. Influencia de la cirugía de reducción de riesgo en el seguimiento	109
4.1.4.3.1. Importancia de la salpingooforectomía bilateral profiláctica	109
4.1.4.3.2. Importancia de la cirugía de prevención de riesgo mamaria	111
4.1.5. Recaídas	112
4.1.5.1. Recaída durante el seguimiento	112
4.1.5.2. Recaída global en relación a factores clínicopatológicos y terapéuticos	114
4.1.5.3. Recaída local en relación a factores clínicopatológicos y terapéuticos	117
4.2. Análisis de los controles	125
4.2.1. Descripción de la muestra analizada	125

4.2.2. Descripción de las principales características asociadas al CM primario	126
4.2.2.1. Edad	126
4.2.2.2. Estado hormonal	126
4.2.2.3. Estadio clínico	126
4.2.2.4. Tratamiento quirúrgico	126
4.2.3. Características anatomopatológicas asociadas al cáncer de mama primario	127
4.2.3.1. Anatomía patológica	127
4.2.3.2. Grado, receptores hormonales y HER2	128
4.2.3.3. Estadio patológico	128
4.2.4. Tratamiento sistémico	128
4.2.4.1. Tratamiento neoadyuvante	128
4.2.4.2. Tratamiento adyuvante	129
4.2.5. Seguimiento de las pacientes analizadas	130
4.2.5.1. Supervivencia global	130
4.2.5.2. Supervivencia cáncer específica	135
4.2.5.3. Salpingooforectomía bilateral profiláctica	135
4.2.5.4. Cirugía de prevención de riesgo de mama	135
4.2.6. Recaídas	136
4.2.6.1. Recaída durante el seguimiento	136
4.2.6.2. Recaída global en relación a factores clínicopatológicos y terapéuticos	137
4.2.6.3. Recaída global en relación a factores clínicopatológicos y terapéuticos	142
4.3. Comparación de las características basales entre pacientes con mutación y pacientes con cáncer de mama esporádico	148
4.3.1. Características clínicas	148
4.3.2. Características anatomopatológicas	151
4.3.3. Tratamiento sistémico	156
4.3.3.1. Tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama primario	156
4.3.3.2. Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama primario	157
4.3.4. Medidas de prevención	159
4.3.4.1. Salpingooforectomía bilateral profiláctica	159
4.3.4.2. Cirugía de prevención de riesgo de mama	159

4.4. Comparación de la evolución entre pacientes con mutación y pacientes con cáncer de mama esporádico	160
4.4.1. Comparación mediante análisis multivariante	162
4.4.1.1. Supervivencia global durante los primeros 150 meses de seguimiento	162
4.4.1.2. Supervivencia cáncer específica durante los primeros 150 meses de seguimiento	166
4.4.1.3. Recaída durante los primeros 150 meses de seguimiento	166
4.4.1.4. Recaída local durante los primeros 150 meses de seguimiento	170
4.4.2. Comparación mediante el análisis emparejado	174
4.4.2.1. Emparejamiento de ambos ficheros	174
4.4.2.2. Comparación de las características basales de casos y controles	178
4.4.2.3. Comparación de la evolución de casos y controles	183
4.4.2.3.1. Supervivencia global durante los primeros 150 meses de seguimiento	183
4.4.2.3.2. Supervivencia cáncer específica durante los primeros 150 meses de seguimiento	186
4.4.2.3.3. Recaída local durante los primeros 150 meses de seguimiento	190
5. DISCUSIÓN	193
6. CONCLUSIONES	217
7. BIBLIOGRAFÍA	221
8. ANEXOS	243

LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1. Cáncer más frecuente en mujeres españolas.
- Figura 2. Número de casos de cáncer en mujeres españolas.
- Figura 3. Porcentaje de muertes por cáncer de mama en España.
- Figura 4 y 5. Alteraciones celulares que confieren malignidad.
- Figura 6. Carcinoma ductal in situ.
- Figura 7. Carcinoma ductal infiltrante.
- Figura 8. Carcinoma lobulillar in situ.
- Figura 9. Carcinoma lobulillar infiltrante.
- Figura 10. Estructura del gen *BRCA1*. Lugares de interacción.
- Figura 11. Estructura del gen *BRCA2*. Lugares de unión a otras proteínas.
- Figura 12. Reparación de ADN por las proteínas *BRCA*.
- Figura 13. Principales mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*.
- Figura 14. Riesgo acumulado de cáncer de mama y cáncer de ovario en mujeres portadoras de mutación *BRCA1* y *BRCA2*.
- Figura 15. Riesgo acumulado de cáncer de mama y cáncer de ovario en mujeres españolas portadoras de mutación *BRCA1* y *BRCA2*.
- Figura 16. Cirugía conservadora de mama derecha. Adenomastectomía profiláctica de la mama izquierda.
- Figura 17. Adenomastectomía profiláctica de mama izquierda, contralateral a la afecta.
- Figura 18. Salpingooforectomía bilateral profiláctica laparoscópica en portadora de mutación *BRCA*.
- Figura 19. Distribución de pacientes portadoras de mutación *BRCA* según año de diagnóstico del CM primario.
- Figura 20. Distribución de pacientes según estado *BRCA*.

Figura 21. Distribución de pacientes según edad al diagnóstico del CM primario.

Figura 22. Distribución de pacientes según estado menopáusico en el CM primario.

Figura 23. Distribución de pacientes según estadio clínico T y N en el diagnóstico de CM primario.

Figura 24. Distribución de pacientes según anatomía patológica y mutación genética.

Figura 25. Distribución de pacientes según receptores hormonales y mutación genética.

Figura 26. Distribución de pacientes según RH y mutación genética por edad.

Figura 27. Distribución de pacientes según grado histológico y mutación genética.

Figura 28. Distribución de pacientes según tamaño tumoral patológico.

Figura 29. Distribución de pacientes según estadio patológico de los ganglios linfáticos regionales.

Figura 30. Distribución de pacientes según tratamientos adyuvantes y mutación genética.

Figura 31. Porcentaje de pacientes con quimioterapia adyuvante según mutación genética.

Figura 32. Porcentaje de pacientes con HT adyuvante según mutación genética.

Figura 33. Curva de supervivencia estimada para las pacientes incluidas en el estudio.

Figura 34. Curva de supervivencia estimada para las pacientes con *BRCA1* y *BRCA2*.

Figura 35. Curva de supervivencia cáncer específica estimada para las pacientes incluidas en el estudio.

Figura 36. Curva de supervivencia cáncer específica para las pacientes con *BRCA1* y *BRCA2*.

Figura 37. Presencia de SOBP en las pacientes con mutación *BRCA* analizadas.

Figura 38. Supervivencia libre de recaída en las pacientes con mutación analizadas.

Figura 39. Supervivencia libre de recaída en las pacientes con mutación *BRCA1* y *BRCA2*.

Figura 40. Supervivencia libre de recaída local en las pacientes con mutación.

Figura 41. Supervivencia libre de recaída local en las pacientes con *BRCA1* y *BRCA2*.

Figura 42. Curva de supervivencia estimada de las pacientes con CM esporádico.

Figura 43. Curva de supervivencia cáncer específica estimada en pacientes con CM esporádico.

Figura 44. Supervivencia libre de recaída en las pacientes con CM esporádico.

Figura 45. Supervivencia libre de recaída local en las pacientes con CM esporádico.

Figura 46. Distribución de la edad de diagnóstico del CM primario según la presencia o no de la mutación.

Figura 47. Distribución del estado menopáusico según la presencia o no de la mutación.

Figura 48. Distribución del estadio clínico N según la presencia o no de la mutación.

Figura 49. Distribución del estadio patológico T según la presencia o no de la mutación.

Figura 50. Distribución del estadio patológico N según la presencia o no de la mutación.

Figura 51. Distribución del grado histológico según la presencia o no de la mutación.

Figura 52. Distribución del status de receptores hormonales según la presencia o no de la mutación.

Figura 53. Distribución del status de HER2 según la presencia o no de la mutación.

Figura 54. Esquemas de tratamiento adyuvante según la presencia o no de la mutación.

Figura 55. Supervivencia libre de recaída local de portadoras de mutación en *BRCA* frente a CM esporádico.

LISTADO DE TABLAS

- Tabla 1. Clasificación y pronóstico del cáncer de mama infiltrante.
- Tabla 2. Clasificación de los tumores de mama, receptor estrogénicos positivos.
- Tabla 3. Supervivencia global y recaída locorregional en estudios que comparan la mastectomía radical con la cirugía conservadora.
- Tabla 4. Estudios publicados con Trastuzumab adyuvante.
- Tabla 5. Estudios publicados con hormonoterapia adyuvante.
- Tabla 6. Comparación de supervivencia global y recaída locorregional en pacientes tratados con cirugía conservadora con o sin radioterapia.
- Tabla 7. Recaída locorregional y supervivencia global en estudios que comparan cirugía conservadora y radioterapia con o sin sobreimpresión.
- Tabla 8. Características fenotípicas del cáncer de mama con mutación en *BRCA1* y *BRCA2*.
- Tabla 9. Riesgo de cáncer de mama contralateral en pacientes portadoras de mutación *BRCA*.
- Tabla 10. Riesgo de recaída ipsilateral en pacientes con cáncer de mama, cirugía conservadora y mutación *BRCA*.
- Tabla 11. Criterios de remisión a las UCG en las pacientes incluidas en el estudio.
- Tabla 12. Características clínicas asociadas al CM primario de los casos.
- Tabla 13. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario en los casos.
- Tabla 14. Tratamiento neoadyuvante en el CM primario en los casos.
- Tabla 15. Tratamiento adyuvante en el CM primario en los casos.

Tabla 16. Mortalidad registrada según características basales en los casos.

Tabla 17. SOBP en los casos incluidos en el estudio.

Tabla 18. Cirugía de reducción de riesgo de cáncer de mama en los casos incluidos en el estudio.

Tabla 19. Recaída en los casos del estudio.

Tabla 20. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída en los casos.

Tabla 21. Recaída local en los casos incluidos en el estudio.

Tabla 22. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída local en los casos.

Tabla 23. Características clínicas asociadas al CM primario en los controles.

Tabla 24. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario en los controles.

Tabla 25. Tratamiento neoadyuvante administrado en el CM primario en los controles.

Tabla 26. Tratamiento adyuvante administrado en el CM primario en los controles.

Tabla 27. Mortalidad registrada según características basales en los controles.

Tabla 28. Ajuste de un modelo de supervivencia global según características basales en los controles.

Tabla 29. Recaída a lo largo del seguimiento en los controles.

Tabla 30. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída en los controles.

Tabla 31. Ajuste de un modelo de supervivencia libre de recaída según características basales en los controles.

Tabla 32. Recaída local en las pacientes incluidas en el estudio.

Tabla 33. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída local.

Tabla 34. Análisis multivariante de la supervivencia libre de recaída local.

Tabla 35. Características clínicas asociadas al CM primario.

Tabla 36. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario.

Tabla 37. Tratamiento neoadyuvante en el CM primario.

Tabla 38. Tratamiento adyuvante en el CM primario.

Tabla 39. Mortalidad registrada según características basales.

Tabla 40. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la mortalidad global.

Tabla 41. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída.

Tabla 42. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la supervivencia libre de recaída.

Tabla 43. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída local.

Tabla 44. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la supervivencia libre de recaída local.

Tabla 45. Procedimiento de selección utilizado para el análisis emparejado.

Tabla 46. Distribución de variables de matching en ambos ficheros.

Tabla 47. Características clínicas asociadas al CM primario.

Tabla 48. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario.

Tabla 49. Tratamiento neoadyuvante en el CM primario.

Tabla 50. Tratamiento adyuvante en el CM primario.

Tabla 51. Mortalidad registrada según características basales.

Tabla 52. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la mortalidad global.

Tabla 53. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída.

Tabla 54. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la supervivencia libre de recaída.

Tabla 55. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída local.

Tabla 56. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la supervivencia libre de recaída local.

LISTADO DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AC	Adriamicina, Ciclofosfamida
ACHO	Anticonceptivos Hormonales Orales
AD	Autosómico Dominante
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADNc	Ácido Desoxirribonucleico complementario
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALHRH	Análogos de LHRH
ANAS	Anastrozol
AP	Anatomía Patológica
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNO	Arimidex-Nolvadex Trial
ASCO	American Society Cancer Oncology
ATAC	Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination
ATLAS	Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter
ATTOM	Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More
BASC	BRCA1-Associated Genome Surveillance Complex
BCIRG	Breast Cancer International Research Group
BIC	Breast Cancer Information Core
BIG1-98	Breast International Group 1-98
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
BRCT	BRCA1 C-terminal
CALGB	Cancer And Leukemia Group B
CC	Cirugía Conservadora
CDI	Carcinoma Ductal Infiltrante
CDIS	Carcinoma Ductal In Situ
CIE	Cuadrante Inferoexterno
CII	Cuadrante Inferointerno
CSE	Cuadrante Superoexterno
CSI	Cuadrante Superointerno
CK	Citoqueratinas
CLI	Carcinoma Lobulillar Infiltrante
CLIS	Carcinoma Lobulillar In Situ

CM	Cáncer de Mama
CMC	Cáncer de Mama Contralateral
CMF	Ciclofosfamida, Metotrexate, 5-Fluorouracilo
CMOH	Cáncer de Mama y Ovario Hereditario
cN	Estadio Ganglionar Clínico
CO	Cáncer de Ovario
CRR	Cirugía de Reducción de Riesgo
Cols	Colaboradores
CP	Cáncer de Próstata
CSE	Cuadrante Supero-Externo
CSI	Cuadrante Supero-Interno
cN	Estadio ganglionar clínico
CTLP	Co-Represor de la Transcripción
DM	Densidad Mamaria
DT	Desviación Típica
EBCTCG	Early Breast Cancer Trailists' Collaborative Group
EEUU	Estados Unidos
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment on Cancer
EPIGEICAM	Grupo de Epidemiología de GEICAM
EXE	Exemestano
FAC	5-Fluorouracilo, Adriamicina, Ciclofosfamida
FEC	5-Fluorouracilo, Epirubicina, Ciclofosfamida
FINHER	Finland Herceptin Trial
FISABIO	Fomento de Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana
FIVO	Fundación Instituto Valenciano de Oncología
GEICAM	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama
Gg	Ganglios
GH	Grado Histológico
Gy	Grays
HER2	Proteína her2/neu
HERA	Herceptin Adjuvant Trial
HR	Hazard Ratio
HT	Hormonoterapia

IA	Inhibidores de Aromatasa
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de Confianza
IES	Intergroup Exemestane Study
IHQ	Inmunohistoquimia
ILV	Infiltración Linfovascular
IVO	Instituto Valenciano de Oncología
KB	Kilobase
KDA	KilodAlton
Ki67	Marcador de Proliferación Celular
LET	Letrozol
LICS	Línea Intercuadrática Superior
LICEXT	Línea Intercuadrática Externa
LICI	Línea Intercuadrática Inferior
LICINT	Línea Intercuadrática Interna
M	Metástasis
MBP	Mastectomía Bilateral Profiláctica
MLPA	Multiple Ligation Dependent Probe Amplification
MP	Mastectomía Profiláctica
MQ	Márgen Quirúrgico
MRM	Mastectomía Radical Modificada
N	Estadio Ganglionar
N	Tamaño Muestral
NATO	Nolvadex Adjuvant Trial Organization
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NGS	Next Generation Sequency
NI	No Informativo
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odd Ratio
P	P-valor
PAM50	Análisis Genómico PAM50
PC	Paclitaxel
pN	Estadio Ganglionar Patológico

PROSE	Prevention and Observation of Surgical Endpoints Study group
QT	Quimioterapia
pT	Estadio Tumoral Patológico
RC	Respuestas Completas
RE	Receptores Estrogénicos
RH	Receptores Hormonales
RLR	Recaída Locorregional
RM	Resonancia Magnética
RP	Receptores de Progesterona
RR	Riesgo Relativo
RT	Radioterapia
SCE	Supervivencia Cáncer Específica
SCMOH	Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario
SEG	Seguimiento
SG	Supervivencia Global
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SLF	Síndrome de Li Fraumeni
SLN	Señales de Localización Nuclear
SNC	Sistema Nervioso Central
SOBP	Salpingooforectomía Bilateral Profiláctica
SOFT	Suppression of Ovarian Function Trial
T	Docetaxel
TAC	Docetaxel, Adriamicina, Ciclofosfamida
TAM	Tamoxifeno
TEXT	Tamoxifen and Exemestane Trial
THS	Terapia Hormonal Sustitutiva
Tis	Carcinoma In Situ
TNM	Clasificación de Tumores Malignos (Tamaño, Afectación Ganglionar, Metástasis)
TP53	Tumor Protein p53
Tto	Tratamiento
TTZ	Trastuzumab
Tx	Tamaño Tumoral Desconocido
UGCG	Unidad de Consejo Genético en Cáncer

VED	Variante de Efecto Desconocido
VNR	Vinorelbina
WHI	Women,s Health Iniciative
WHO	World Health Organization Classification of Tumours

LISTADO DE ANEXOS

Anexo I. Clasificación histológica de los tumores epiteliales de mama propuesta por la OMS.

Anexo II. Tamaño tumoral (T). Clasificación tumoral de la American Joint Committee on cancer.

Anexo III. Ganglios linfáticos regionales. Afectación clínica (cN). Clasificación tumoral de la AJCC.

Anexo IV. Afectación patológica ganglios linfáticos (pN). Clasificación tumoral de la AJCC.

Anexo V. Metástasis a distancia (M). Clasificación tumoral de la AJCC.

Anexo VI. Estadios del cáncer de mama. Clasificación tumoral de la AJCC.

Anexo VII. Exención consentimiento informado por FISABIO.

1.INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades del cáncer de mama

1.1.1. Epidemiología

La incidencia del cáncer en España en 2012 según los datos publicados en el informe GLOBOCAN 2012 por parte de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)¹ fue de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%². La predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población ≥ 65 años, debido principalmente al crecimiento de la población y su envejecimiento.

Tal y como se evidencia en las Figuras 1 y 2, el tumor más frecuente en mujeres es el cáncer de mama (CM) (datos 2012). Es la quinta causa de muerte por cáncer en todo el mundo (522.000 muertes) y la segunda en los países desarrollados (324.000 muertes, 14,3% del total) tras el cáncer de pulmón (GLOBOCAN 2012). Es la primera causa de muerte en mujeres menores de 45 años, diagnosticándose el 6% de ellos antes de los 35 años. El riesgo de padecer CM a lo largo de la vida ocurre en una de cada ocho mujeres (8-10%)³.

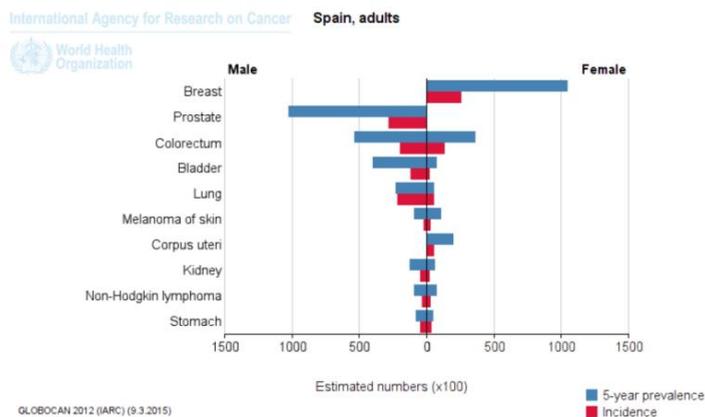


Figura 1. Cáncer más frecuente en mujeres españolas. Tomada de web GLOBOCAN¹

INTRODUCCIÓN

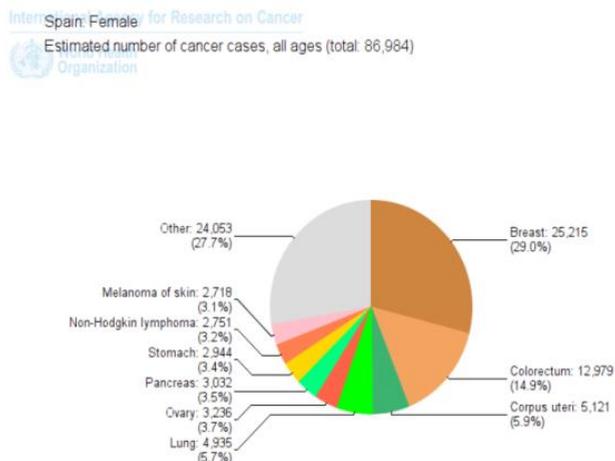


Fig. 2. Número de casos de cáncer en mujeres españolas. El CM representa el 29% de todos los cánceres en las mujeres españolas. Tomada de web GLOBOCAN¹.

La incidencia del CM muestra una tendencia ascendente en los últimos 30 años con un incremento de un 2-3% anual, posiblemente debido a un cambio en los patrones reproductivos y en los hábitos de vida, junto a un aumento en el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) en países desarrollados como Estados Unidos y al aumento de la esperanza de vida. La tasa de incidencia estandarizada estimada en España de CM es de 84 casos por 100.000 mujeres-año en 2012, ocupando una posición intermedia entre los países de Europa Oriental y Occidental.

La tasa de mortalidad por CM en España aumentó hasta el inicio de los años 90, alcanzando un pico de 25 por cada 100.000 mujeres y descendiendo posteriormente un 2% anual desde 1993 debido a programas de screening y avances en el tratamiento⁴ (Figura 3).

INTRODUCCIÓN

InterSpain: Female for Research on Cancer
World Health Organization
Estimated number of cancer deaths, all ages (total: 39,183)

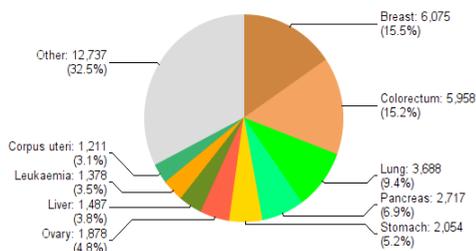


Fig.3. Porcentaje de muertes por CM en España. Tomada de web GLOBOCAN¹.
GLOBOCAN 2012 (IARC) – 9.3.2015.

En el año 2012 se estimaron 6200 muertes por CM y 27.000 nuevos diagnósticos en las mujeres españolas. En cuanto a supervivencia global (SG), ésta asciende al 94% en el primer año después del diagnóstico, disminuye hasta un 84% a los tres años y hasta el 78% a los cinco años⁵.

Una buena fuente de información epidemiológica en nuestro país es el estudio “El Álamo” desarrollado por el grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), que recoge datos demográficos, terapéuticos y evolutivos de 10.675 pacientes diagnosticados de CM en 35 hospitales entre 1990 y 2000. El Álamo I recoge datos de pacientes diagnosticados entre 1990-1993; El Álamo II entre 1994-1997 y el Álamo III entre 1998-2000.

La supervivencia observada en el Álamo III a los cinco años fue superior al 80%. Una comparación entre los estudios Álamo I y Álamo II muestra un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia en el segundo estudio (83% a los 5 años) respecto al primero (75%), debido en parte al incremento de casos diagnosticados en estadio I, pero también a mejoras terapéuticas, tal y como estudios anteriores habían evidenciado⁶.

1.1.2. Factores de riesgo

1.1.2.1. Factores de riesgo no genéticos

El conocimiento de los factores de riesgo en CM permite poder desarrollar una prevención primaria y secundaria adecuada, con el fin de disminuir la incidencia de CM en el primer caso y realizar un diagnóstico precoz en el segundo. Los antecedentes familiares pueden explicar hasta el 10% de los casos. Entre los factores de riesgo no relacionados con la historia familiar existen múltiples causas predisponentes, entre ellos:

Edad de presentación joven⁷: Entre un 5-7% de los CM se desarrollan en mujeres ≤ 40 años y tienen peor pronóstico que las de edad intermedia presentándose con estadios más avanzados y mayor agresividad. La tasa de recaída locorregional (RLR) es mayor en las mujeres con CM ≤ 35 años que han sido tratadas con cirugía conservadora (CC), (HR:2.80 ;95% CI, 1,41-5,60). Incluso algunos estudios han demostrado una mayor tasa de mortalidad (hasta 1,5 superior) con menor supervivencia en los diagnósticos ≤ 40 años.

Dieta rica en grasas^{8,9}: El estudio EPIGEICAM (Investigación epidemiológica del Grupo Español de Cáncer de Mama) evidenció que aquellas mujeres que recibían una dieta mediterránea rica en frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva y pescado azul, tenían menor riesgo de CM (HR: 0,56; 95%CI: 1,14-2,17, $p=0,04$).

Alcohol^{10,11}: Comparada con las mujeres no bebedoras, el riesgo relativo de CM es de 1,32 (1,19-1,45; $p<0,00001$) para una ingesta de 35-44 g por día y de 1,46 (1,33-1,61; $p<0,00001$) para más de 45 g por día.

Obesidad^{11,12}: Confiere un peor pronóstico del CM asociándose a estadios más avanzados (HR:1.12; 95%CI:1.00-1.26), mayor tamaño y grado tumoral.

INTRODUCCIÓN

Ejercicio físico^{13,14}: Realizar entre 2-4 horas de ejercicio moderado-vigoroso semanal disminuye un 10-30% el riesgo de CM. Existe una disminución del 6% de riesgo de CM por cada hora adicional semanal de ejercicio (95%CI:3-8%).

Tabaco^{11,15}: Un estudio prospectivo publicado en 2011 recogió los datos de 111.140 mujeres fumadoras activas y 79.010 fumadoras pasivas entre 1976 y 2006 concluyendo que fumar de forma activa principalmente antes del primer embarazo se asocia a un incremento moderado del riesgo del CM (HR:1,16;95%CI:1.05-1.28).

Radiaciones ionizantes sobre tórax¹⁶: Aplicadas sobre el tórax en dosis moderadas o altas (1-3 Gy) antes de los 40 años por tratamientos como la irradiación tipo Mantle en los linfomas de Hodgkin, aumentan el riesgo de padecer CM, incrementándose éste de forma lineal en función de la cantidad de dosis y siendo directamente dependiente de la edad a la que se ha tenido dicha exposición. Se ha descrito una incidencia del 35% en estos pacientes alrededor de los 50 años (95%CI, 29-40).

Enfermedad benigna de la mama¹⁷: La enfermedad proliferativa con hiperplasia atípica se asocia con mayor riesgo de CM (RR 4-5), sobre todo si existe historia familiar (riesgo absoluto de 20% a los 15 años versus 8% si no tienen antecedentes).

Alta densidad mamaria (DM)¹⁸: En un meta-análisis de 42 estudios con más de 14.000 mujeres con CM y 226.000 mujeres sanas se encontró que el porcentaje de DM se asoció fuertemente con un incremento del riesgo de CM.

Nuliparidad, menarquía temprana y menopausia tardía^{19,20,21}: Las mujeres nulíparas tienen mayor riesgo de desarrollar CM que las que han tenido hijos (RR: 1.4), y si el embarazo tiene lugar después de los 30 años presentan un riesgo dos veces mayor de CM en comparación con mujeres que tienen el primer hijo con anterioridad.

INTRODUCCIÓN

Por otra parte, la menarquia a edad tardía se asocia con un descenso del 20% del riesgo anual por cada año de retraso, debido a un descenso en el número de años de exposición estrogénica endógena. Tanto los niveles plasmáticos de estrógenos como de andrógenos en menopáusicas se ha descrito asociado a un aumento de riesgo de CM.

Uso de terapia hormonal sustitutiva prolongada²²: En el estudio WHI (Women's Health Initiative), 16.608 mujeres postmenopáusicas con edades entre 50-79 años se randomizaron a recibir estrógenos conjugados (0,625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) al día frente a placebo. Se corroboró que el uso de THS se asoció a una HR de 1.24 ($p < 0.001$) en el desarrollo de CM, presentando tumores de mayor tamaño y con mayor proporción de afectación ganglionar y metástasis a distancia que los que ocurrieron en el grupo placebo (25,4% vs 16%, $p = 0,04$).

Anticonceptivos orales (ACHO)²³: El metanálisis publicado en 1990 concluye que, globalmente, no se identifica un aumento de riesgo de CM en mujeres que han utilizado ACHO, incluso tras un periodo prolongado. Sin embargo, los datos obtenidos tras analizar los estudios de casos-controles revelan un aumento de riesgo estadísticamente significativo del 46% ($p = 0,001$) de padecer CM en aquéllas que los tomaron durante más de 10 años, y principalmente en mujeres que los utilizaron durante al menos un tiempo de cuatro años antes de la primera gestación (RR: 1,72; 95%CI: 1,36-2,19).

1.1.2.2 – Factores de riesgo genéticos

Sólo un 5-10% de los CM son hereditarios. Estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de CM se duplica en parientes de primer grado de mujeres con CM, mientras que el de cáncer de ovario (CO) se triplica en parientes afectas de esta enfermedad²⁴.

Aproximadamente entre un 3-5% de los casos de CM y un 10% de los casos de CO se asocian a mutaciones en la línea germinal de ciertos genes que confieren una mayor susceptibilidad a padecer algunos tipos de cáncer, entre los que destacan: *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *CDH1*, *RAD51C*, *LKB1/STK11* y *P53*.

La frecuencia de las mutaciones en estos genes en la población general es muy baja (frecuencia de portadores < 0,1%) pero cuando están presentes el riesgo que confieren de padecer cáncer es elevado (al menos 10 veces el RR de la población general), dando lugar a patrones de herencia de carácter autosómico dominante²⁵.

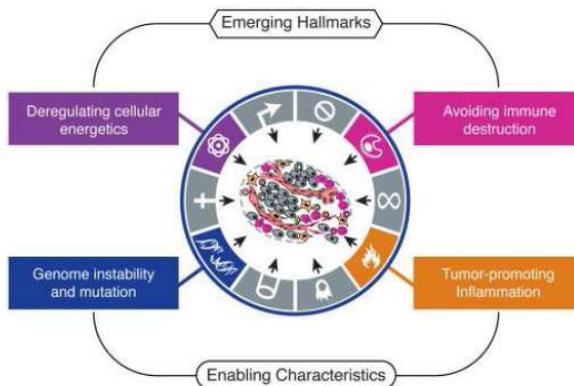
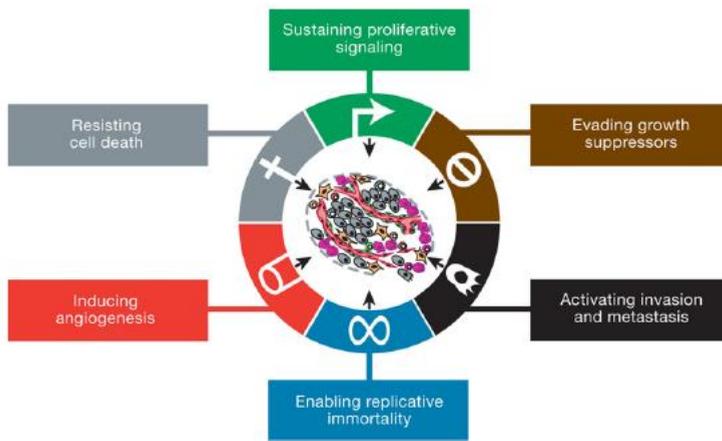
En la actualidad los genes más conocidos por ser responsables del Síndrome del Cáncer de Mama y Ovario hereditario (SCMOH) son *BRCA1* (OMIM: 113705; 17q21.31) y *BRCA2* (OMIM: 600185; 13q13.1). Existen otros síndromes como el Síndrome de Li –Fraumeni, Cowden o Peutz-Jeghers, muy bien definidos a nivel clínico y genético (*TP53*, *PTEN*, *STK11*), pero cuya contribución al CM hereditario es inferior al 1-2%. Por otra parte, se han identificado genes de baja penetrancia, baja frecuencia (frecuencia en portadores < 1%) y moderado riesgo, como ***CHEK2***, ***ATM***, ***BRIP1***, ***PALB2***, ***NBS1***, ***MRE11***, ***RAD50*** cuyo riesgo relativo de CM es inferior (riesgo relativo 2-3 de CM sobre la población general) y cuyo análisis se reserva para estudios de investigación. Juntos suponen alrededor del 2-3% del componente genético del riesgo familiar de CM. Se presupone que estos genes interactúan con *BRCA1/2* y que participan alterando las vías de reparación de ADN²⁶. Este capítulo se desarrollará de forma más exhaustiva en el apartado de Cáncer de Mama Hereditario: Susceptibilidad genética (1.2.1).

1.1.3. Historia natural del cáncer de mama

Existen múltiples factores que inducen la progresión del tejido normal hacia CM. No hay una causa única sino que es la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos lo que hace que una célula adquiera características cancerosas. El crecimiento celular es un proceso regulado

INTRODUCCIÓN

que responde a las necesidades específicas del organismo. En ocasiones, tal y como ilustran las figuras 4 y 5, debido a causas tanto exógenas como endógenas, los controles que regulan la multiplicación celular no funcionan adecuadamente y una célula empieza a crecer de forma descontrolada originando lo que conocemos como “tumor”. En la última década se han añadido otras características como son el metabolismo energético, la inflamación y la capacidad de estas células de evitar la reacción inmune del organismo huésped.



Figuras 4 y 5. Alteraciones celulares que confieren malignidad. Tomada de Hanahan y Weinberg²⁷. Las células tumorales han de presentar seis alteraciones esenciales en su fisiología que conjuntamente comportarán crecimiento maligno.

El tejido mamario sufre una acumulación de daños y cambios genéticos y epigenéticos que convierten a una célula normal en una célula cancerosa atravesando diferentes histopatologías en función de características morfológicas e inmunohistoquímicas, como son la hiperplasia benigna, la hiperplasia atípica, el carcinoma ductal in situ y finalmente el carcinoma infiltrante. El proceso de iniciación, progresión y metástasis tumoral no es rápido y el patrón de crecimiento tumoral generalmente suele ser lenta.

En el CM invasivo, tres aspectos van a influir en la historia natural de la enfermedad: velocidad de crecimiento del tumor, vías de diseminación local y vías de diseminación a distancia. Como todos los tumores de naturaleza epitelial, las vías de diseminación del CM son la vía linfática y la vía hematógena, responsables respectivamente de las RLR y recaídas a distancia. Es conocida la relación entre el tamaño del tumor y la presencia de metástasis ganglionares y el impacto de estos factores en la historia natural.

Menos del 5% de los tumores invasivos presentarán metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico, porcentaje que se incrementa hasta un 45-50% en tumores con un diámetro ≥ 3 cm. En cuanto a las metástasis a distancia, son muy poco frecuentes en el momento del diagnóstico (10%) pero casi cualquier órgano puede verse afectado aunque tiende a observarse preferencia por la afectación de hígado, pulmón, hueso y sistema nervioso central^{28,29}.

1.1.4. Clasificación histológica

La clasificación histológica de los tumores mamarios se fundamenta mediante la evaluación histopatológica de las muestras. La más empleada es la clasificación WHO (World Health Organization Classification of Tumours) / OMS (Organización Mundial de la Salud) 2012³⁰ (Anexo I).

INTRODUCCIÓN

La mayor proporción del CM se divide en dos tipos histológicos: ductal, que es el más frecuente, abarcando el 80-85% de los casos y el lobulillar (15-20%), los cuales, a su vez, se subdividen en infiltrantes y no infiltrantes o in situ.

1.1.4.1. Carcinoma ductal

a) *Carcinoma ductal in situ (CDIS)*. Es una afección no invasiva que constituye el 15-20% de los CM. Se caracteriza por la proliferación de células epiteliales malignas dentro de la unidad ducto-lobulillar que no atraviesan la membrana basal. No suelen ser palpables y un 10-20% son bilaterales. Sus características histológicas varían dependiendo del patrón arquitectural, del grado de diferenciación nuclear y de la presencia/ausencia de necrosis³¹ (Figura 6).

b) *Carcinoma ductal infiltrante*. El carcinoma ductal infiltrante (CDI) es la forma invasiva del carcinoma ductal y representa la forma más frecuente de CM (70-85%). Se origina en las células del epitelio de los ductos y desde allí atravesando la membrana basal avanza hacia los tejidos que rodean el ducto. Histológicamente las células son irregulares, con núcleos grandes e hiper cromáticos³² (Figura 7).

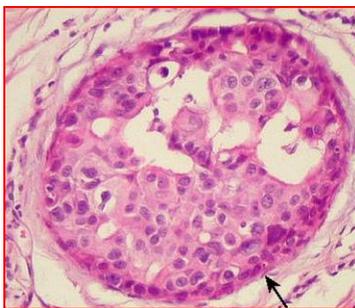


Fig6. Carcinoma ductal in situ.

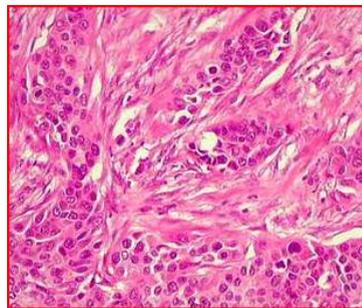


Fig 7. Carcinoma ductal infiltrante.

1.1.4.2. Carcinoma lobulillar

a) *Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)*. Supone un factor de riesgo de padecer CDI y/o carcinoma lobulillar infiltrante en el futuro tanto en la mama donde se detecta como en la contralateral. Supone el 0,5-4% de las biopsias de mama y predomina en mujeres premenopáusicas³³ (Figura 8).

b) *Carcinoma lobulillar infiltrante*. El carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) se origina en los acinos glandulares, atraviesa la membrana basal e infiltra los tejidos de alrededor. Sus células adoptan una disposición “en fila india” alrededor de los acinos y ductos terminales. Representa el 5% de los CM y con frecuencia es multicéntrico y bilateral³⁴ (Figura 9).

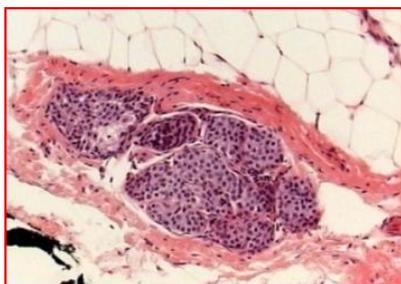


Fig 8. Carcinoma lobulillar in situ.

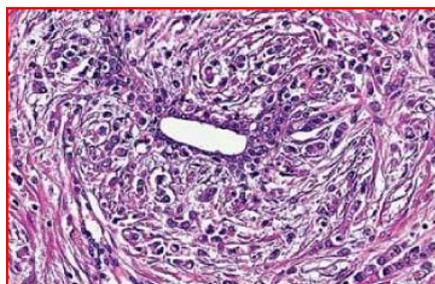


Fig 9. Carcinoma lobulillar infiltrante.

1.1.5. Clasificación de subtipos moleculares

Desde hace unos años se conoce que la diversidad clínica y pronóstica en el CM se establece a nivel molecular y que tumores con características clínicas y patológicas similares pueden tener comportamientos diferentes. Sofisticadas tecnologías como los microarrays de expresión génica permiten analizar simultáneamente la expresión de miles de genes para crear un “retrato” molecular del tumor. Perou y col³⁵ fueron los primeros en mencionar esta nueva clasificación.

INTRODUCCIÓN

A través del análisis de microarrays de cDNA de 38 CM el Grupo de Stanford definió una lista de genes que reveló la existencia de cuatro subtipos moleculares de CM: Luminal A y B, Basal-like y her2. Sus principales características se describen en la Tabla 1. Cheang y cols³⁶ estudiaron 357 CM mediante un perfil de 50 genes conocido como PAM50, asociaron esta clasificación con la expresión de Ki67, determinando como punto de corte el valor de 14% para diferenciar Luminal A y B (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación y pronóstico del cáncer de mama infiltrante.

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A (50-60%)	RE(+) y/o RP (+) HER2/neu(-) CK 8/18 (+)	Subtipo más común Bajo grado histológico Buen pronóstico Respuesta hormonal
Luminal B (10-20%)	RE(+) y/o RP (+) HER2/neu(+)	Mayor grado histológico e índice proliferativo Quimiorresistentes Relativamente hormonorresistentes
Basal-like	RE(-) y/o RP (-) HER2/neu(-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+) Vimentina (+)	Subtipo agresivo. Mal pronóstico Alto grado histológico Alto índice mitótico Riesgo en edades tempranas Buena respuesta a quimioterapia
Her2 (+); RE(-) (10-15%)	RE(-) y/o RP (-) HER2/neu(+)	Menos común. Altamente agresivo Alto grado histológico Riesgo en mujeres < 40 años Muy quimiosensibles
Claudin – Low (12-14%)	Baja expresión de claudina 3,4,7,cingulina y E-cadherina	Alto grado (medular, metaplásico) Mal pronóstico Quimiosensibilidad intermedia entre basal y luminal

RE: receptores estrogénicos, RP: receptores progesterona, HER2/neu: proteína her2, CK: citoqueratinas, EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

INTRODUCCIÓN

Tabla 2. Clasificación de los tumores de mama RE positivo. Tomada de Cheang y col.³⁶

Subtipo	RE	RP	HER2/neu	Índice proliferación (Ki-67)
Luminal A	+	y/o +	-	Bajo (<14%)
Luminal B	+	y/o +	-	Alto (>14%)
HER2	-	-	+	Alto

RE: receptores estrogénicos, RP: receptores progesterona, HER2: proteína her2, Ki67: índice de proliferación celular tumoral.

La importancia pronóstica de esta subclasificación radica en que siendo los subtipos A y B ambos de buen pronóstico, el tipo B responde peor al tratamiento que el A. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) descrita a los 10 años para el subgrupo Luminal A fue del 70% y descendió al 53% para los tumores Luminal B y al 51% para los Luminal/her2³⁷.

1.1.6. Estadificación

La American Joint Committee on Cancer (AJCC)³⁸ clasifica los CM atendiendo a la clasificación TNM. La clasificación refleja tres características tumorales que aportan un valor pronóstico, tamaño tumoral (T), afectación ganglionar locorregional (N) y metástasis a distancia (Anexo II-VI).

1.1.7. Factores pronóstico y predictivos de recaída locorregional

Se define **factor pronóstico** aquella medida realizada en el momento del diagnóstico o cirugía que se asocia con un resultado como SG o SLP en ausencia de tratamiento sistémico adyuvante. Un **factor predictivo** es una medida que predice respuesta, o ausencia de ésta, a un tratamiento específico.

INTRODUCCIÓN

En la práctica, algunos factores son pronósticos y predictivos. El mejor conocimiento del comportamiento tumoral y las nuevas técnicas histopatológicas han permitido definir diversos factores pronósticos en el CM que han sido incorporados a algoritmos como el Adjuvant Online³⁹ y a guías de práctica clínica como St Gallen para valorar el empleo de quimioterapia en las pacientes en función de los mismos.

Se estima que el riesgo de RLR tras cirugía conservadora (CC) es del 3-5% a los 10 años. En la actualidad, existe suficiente evidencia científica para afirmar que la presencia de RLR en CM es un predictor de mortalidad, ya que se relaciona directamente con la aparición posterior de metástasis a distancia^{40,41}.

La mayoría de los trabajos publicados identifican como factores predictores de RLR: la edad en el momento del diagnóstico, tamaño tumoral, componente intraductal extenso, invasión linfovascular, el estado de los márgenes y un alto grado histológico (II, III).

1.1.7.1. Edad al diagnóstico

Voogd y cols⁴² han analizado este factor en las poblaciones de dos estudios randomizados dirigidos por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y el grupo cooperativo de CM Danés. Se ha evidenciado que las pacientes diagnosticadas de CM < 35 años tienen mayor riesgo de recaer si han sido operadas de forma conservadora que aquéllas en las que se ha practicado mastectomía, con una tasa de RLR a 10 años en las primeras del 35% frente a un 7% en las segundas. Los tumores en estas pacientes se asociaron a características de peor pronóstico como mayor tasa de grado histológico III, mayor infiltración linfovascular y negatividad de los RE. Estos datos fueron corroborados por un metanálisis de 17 estudios randomizados en el que se objetivó que los pacientes que tenían más de 40 años en el momento de la CC presentaban un riesgo de RLR inferior al 3%⁴³.

1.1.7.2. Tamaño tumoral

Varios autores han objetivado que el tamaño tumoral es un factor predictivo de RLR en pacientes tratadas mediante cirugía conservadora, de forma que aquellos tumores con un diámetro entre 2-5 cm presentan una mayor probabilidad de RLR que tumores inferiores a 2 cm, 16% versus 5% a los ocho años ($p=0,08$)⁴⁴.

1.1.7.3. Márgenes de resección

El margen quirúrgico (MQ) se ha definido como la distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada. Un MQ positivo se considera como marcador de la cuantía de carcinoma residual en el resto de la mama. La afección microscópica del mismo por células tumorales se asocia a un aumento de las RLR y disminución en la SG. Varios autores aceptan como márgenes libres aquella lesión que no contacta con la tinta china. Otros autores como Kunos y Smitt⁴⁵ afirman que las pacientes con márgenes > 2 mm tienen menos RLR. Hay numerosos estudios en los que se comparan las tasas de RLR en función de la afectación de MQ, mostrando la mayoría de ellos un beneficio significativo cuando se obtienen márgenes negativos, tanto en las pacientes con carcinoma infiltrante como in situ⁴⁶.

Recientemente se han publicado los resultados de un análisis prospectivo que ha evaluado el efecto de márgenes de seguridad en la tasa de RLR en 75 pacientes con CM en estadio 0-III, las cuales se randomizaron a CC o a CC con resección de 5 márgenes adicionales. Se definieron como márgenes negativos: la distancia > 2 mm en el CDIS y >1 mm en CDI. La tasa de RLR en el grupo intervenido mediante CC fue de 17,2% frente a 2,3% en el grupo con márgenes de seguridad, $p=0,025$. Lo que permite concluir que realizar la excisión ampliada de MQ en el momento de la intervención resulta en una menor tasa de RLR⁴⁷.

Del mismo modo, ha sido publicado un consenso en el que se recomienda la realización de márgenes de seguridad en T2 o T1 con componente intraductal extenso⁴⁸.

1.1.7.4. Infiltración linfovascular (ILV)

Diferentes estudios han confirmado la ILV como factor predisponente a RLR. Uno de ellos fue el trabajo publicado por Borger y cols⁴⁹ en 1994 en el que estudiaron a 1026 pacientes con CM estadio I y II tratadas entre 1979 y 1988 mediante CC y posterior tratamiento con radioterapia (RT). Tras un seguimiento medio de 66 meses se objetivó que la tasa de RLR a 5 años fue del 4%. El análisis multivariado mostró que la edad, la presencia de ILV y la afectación de los MQ resultaron estadísticamente significativos en cuanto a RLR.

Cinco años más tarde otro estudio realizado en una población de menor número (518 pacientes) corroboró la importancia de la presencia de ILV como factor predictivo de RLR⁵⁰.

1.1.7.5. Componente intraductal

Existen resultados controvertidos en cuanto a si la presencia de componente intraductal es un factor predictivo de RLR. Estudios como el publicado por Voogd y cols⁵¹ en 2001 en el que se analizó la tasa de RLR en 879 mujeres intervenidas mediante tumorectomía y 893 mujeres a las que se realizó MRM (mastectomía radical modificada) de mama, objetivaron que los pacientes cuyo tumor presenta un componente intraductal extenso y que habían sido diagnosticadas < 35 años tenían más riesgo de presentar una RLR tras tumorectomía que tras cirugía radical. Sin embargo, otros estudios han sugerido que este factor no predice probabilidad de RLR, siempre y cuando los MQ del tumor estén libres de enfermedad.

1.1.8. Influencia del tratamiento en la recaída locorregional

1.1.8.1. Cirugía: tumorectomía versus mastectomía

La CC seguida de radioterapia adyuvante o la MRM son igualmente efectivas en el tratamiento del CM invasivo. Tal y como muestra la tabla 3, hay seis ensayos aleatorizados en los que se comparan ambas opciones. La dosis de RT fue de 45-50 Gy (grays) en toda la mama, seguido de sobredosificación (boost) del lecho quirúrgico hasta una dosis igual o mayor a 60 Gy (en todos excepto en el NSABP06, que no incluyó boost). Globalmente no hay diferencias significativas en SG (supervivencia global)⁵²⁻⁵⁷.

Tabla 3. SG y RLR en estudios que comparan MRM y CC

	Tto.	n	Seg. (años)	RLR	P	SG	p
Milán ⁵²	CC + RT	352	6	2,8 %	No consta	87%	HR 0.96
	MRM	880		1,6 %		92 %	
NSABP ⁵³	CC	634	12	35 %	p<0,001	58 %	p=0,57
	CC + RT	628		10 %		62 %	
	MRM	589		8 %		60 %	
Dinamarca ⁵⁴	CC + RT	430	6			79 %	
	MRM	429				82 %	
EORTC ⁵⁵	CC + RT	466	13,4	20 %	p=0,01	65 %	p=0,11
	MRM	436		12 %		66 %	
NCI ⁵⁶	CC + RT	121	10,1	5 %	p=0,17	77 %	p=0,89
	MRM	116		10 %		75 %	
IGR ⁵⁷	CC + RT	88	14,5	9 %	p=0.44	73 %	p=0,19
	MRM	91		14 %		65 %	

Tto: Tratamiento; Seg: Seguimiento; SG: supervivencia global; MRM: mastectomía radical modificada; CC: cirugía conservadora; RT: radioterapia; n: tamaño muestral; p: p-valor; HR: hazard ratio, RLR: recaída locorregional.

Un estudio reciente ha corroborado que la CC seguida de RT es equivalente a MRM en cuanto a SG, existiendo incluso una tendencia de superioridad de la CC (SG a los 3, 5 y 10 años de 96,5 vs 93,4%, 92,9 vs 88,3%, 80,9 vs 67,2%, respectivamente)⁵⁸.

1.1.8.2. Quimioterapia

El concepto de la enfermedad sistémica, reflejado en la presencia de micrometástasis en las fases más iniciales del tumor, define la utilidad del tratamiento complementario para obtener una disminución de los riesgos de RLR y a distancia, así como de muerte y por tanto, de obtener una potencial curación de la enfermedad. Tras 20 años de seguimiento, el estudio con quimioterapia CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate, 5-fluorouracilo) del Instituto del Cáncer de Milán demuestra ventajas en supervivencia libre de progresión (SLP) y SG en las mujeres tratadas con MR, frente a las no tratadas, con una tasa de RLR a 10 años de 12% frente a 14%⁵⁹.

En los años 80 aparecen los estudios con esquemas que añaden antraciclinas. En el estudio NSABP B-15 se demostró la equivalencia en beneficio entre cuatro ciclos de AC (Antraciclinas, Ciclofosfamida) y 6 ciclos de CMF en tumores con afectación axilar ipsilateral⁶⁰. Del mismo modo, este hecho se confirmó para las antraciclinas (FAC, 5-fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida) en un estudio adyuvante de CALGB. Posteriormente se publicaron los resultados de un estudio que incluyó 985 mujeres con CC que fueron randomizadas a seis ciclos de FAC versus seis de CMF. En el grupo de ganglios negativos la SLP y OS fue superior en el brazo de antraciclinas pero esta ventaja no se observó en el subgrupo con afectación axilar. La RLR fue de 6,4% y 9,5% en el grupo con y sin antraciclinas, respectivamente ($p < 0,05$)⁶¹.

Tras la era de las antraciclinas como tratamiento estándar del CM sin afectación axilar surgió la era de los taxanos en el CM con ganglios positivos. En 1998 se presentaron por primera vez datos de eficacia del estudio CALGB9344. Este estudio del Intergroup comparaba la eficacia entre la administración de 4 ciclos de AC con un esquema de 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de paclitaxel en pacientes con CM y axila positiva. La tasa de RLR fue de 4,7 en el brazo de antraciclinas exclusivamente y 4,3 en el que añadía taxanos ($p = 0,05$).

Este beneficio se tradujo en un aumento en SLP a 5 años del 77% para AC y del 80% para AC seguido de paclitaxel, con una diferencia estadísticamente significativa⁶².

Otro taxano ampliamente estudiado ha sido el docetaxel, siendo el ensayo BCIRG001 el primero con datos de eficacia en adyuvancia. 1491 mujeres con CM y afectación axilar se asignaron de forma aleatoria a recibir 6 ciclos de FAC o 6 ciclos de TAC (docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida). El 60% de la población a estudio tenía entre 1-3 ganglios afectos y el 60% presentaban tumores >2 cm. Todas las mujeres recibieron posteriormente tratamiento hormonal adyuvante con Tamoxifeno si el tumor expresaba RH. Tras una mediana de seguimiento de 55 meses se objetivó que el esquema TAC reducía un 28% el riesgo de RLR ($p=0,0010$), la tasa de RLR con TAC fue del 3,9% y del 5,2% con FAC, con una SLP a 5 años del 75% en el primer brazo y del 68% en el segundo. De igual modo, se demostraron diferencias en SG que fue del 81% en las mujeres que recibieron FAC y 87% para el régimen de TAC⁶³.

1.1.8.3. Terapia dirigida

Aproximadamente el 15-25% de los CM tendrán amplificado el gen *her2/neu* y un exceso en la proteína HER2 en las células malignas, lo que se asocia con altos porcentajes de recurrencia. Trastuzumab (TTZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido en contra de la proteína HER2. Cuatro estudios con 11.000 pacientes en total, han demostrado un claro beneficio de las pacientes tratadas con TTZ de forma concomitante o secuencial a la quimioterapia: HERA⁶⁴, NSABP-B31/NCCTG⁶⁵, FINHER⁶⁶ y BCIRG 006⁶⁷.

En el estudio HERA la RLR en el brazo de TTZ fue de 1,6%, mientras que en el de placebo fue de 3%. En el estudio NSABP-B31 la RLR en el grupo control fue del 35% y 15% en el de TTZ, 22% versus 12% respectivamente en el estudio N9831.

INTRODUCCIÓN

En FINHER no se especifican los datos en relación a RLR pero consta que el 10,4% de pacientes tratadas con TTZ recayeron o murieron, y que ascendió a 23,4% en el brazo control (Tabla 4).

Tabla 4. Estudios publicados con Trastuzumab adyuvante.

	HERA ⁶⁴	NSABP- B31/NCCTG9831 ⁶⁵	FINHER ⁶⁶	BCIRG006 ⁶⁷
N	5081	1736/1615	1010	3222
Ramas Tto.	a)TTZ 1 año b)TTZ 2 años c) Observación	NSABP31: a) AC-PC b) AC-PC-TTZ c)AC-PC+TTZ NCCTG9831: a)AC-PC b)AC-PC+TTZ	VNR/DC- FEC3 +/- TTZ x 9 sem	a)AC-T b)AC-T+TTZ c)TC+TTZ
Mediana seguimiento	1 año	2 años	5 años	5 años
SG	96% vs 95,1% HR 0,76 p=0,26	p=0,015 HR 0,67	96,4% vs 95,5% p=0,15 HR:0,66	87% 92% (p<0,001) 91% (p=0,04)
SLP a 5 años	85,8% vs 77,4% HR 0,54 p<0,0001	p<0,0001 HR 0,48	91%VS 86% HR 0,58 p=0,005	75% 84%(p<0,001) 81%(p=0,04)
RLR		NSABPB31: 4% vs 1,7% NCCTG9831: 2,7% vs 1,5%	p=0,01	

Tto: Tratamiento; n: tamaño muestral; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; RLR: recaída locorregional; p: p-valor; HR: hazard ratio; TTZ: trastuzumab, PC: paclitaxel; T: Docetaxel; TCH: docetaxel, carboplatino, trastuzumab; VNR: vinorelbina; FEC: 5-fluorouracilo, epirrubina, ciclofosfamida

1.1.8.4. Hormonoterapia

1.1.8.4.1. Tamoxifeno

Es un modulador selectivo del receptor de estrógenos y actúa como antagonista estrogénico en mama y como agonista en hueso, útero e hígado. Varios estudios han apoyado su uso en adyuvancia. El estudio NATO (Nolvadex Adjuvant Trial Organization) randomizó a 1.285 mujeres pre y postmenopáusicas con CM estadios I y II a recibir Tamoxifeno o placebo.

A 6 años había un incremento significativo en SLP (supervivencia libre de progresión) y SG. El brazo de pacientes que recibió tratamiento experimentó un 23,7% de RLR versus 33,9% en el de placebo⁶⁸.

En el ensayo NSABP B-21, 1.009 pacientes con tumores ≤ 1 cm se aleatorizaron después de una CC de mama a recibir tratamiento con tamoxifeno, RT, o la combinación de ambos. La tasa de RLR en el grupo de tamoxifeno fue del 16,5%, de 9,3% en el de RT y de 2,8% en el de combinación. No hubo diferencias en SG⁶⁹.

La duración más allá de cinco años ha sido apoyada por el estudio ATTOM (Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More) y el estudio ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter). En el primero se evidenció una reducción del 25% en el riesgo de recaída y una disminución del 23% en el riesgo de muerte, en comparación con las que lo recibieron cinco años, lo cual se confirmó en el ATLAS (617 recurrencias a los 10 años en 3.428 mujeres en el grupo tratado vs. 711 en 3.418 controles). En cuanto a RLR, no hubo diferencias entre ambos brazos⁷⁰.

INTRODUCCIÓN

1.1.8.4.2. Inhibidores de aromatasa

La Tabla 5 refleja los datos de distintos estudios aleatorizados que han aportado evidencia acerca de la superioridad de los inhibidores de la aromatasa frente a Tamoxifeno como tratamiento adyuvante en estadios precoces de CM hormonosensible en mujeres postmenopáusicas, con mejoría significativa en la SLP y una menor tasa de RLR⁷¹⁻⁷⁵

Tabla 5. Estudios publicados con hormonoterapia adyuvante.

	ATAC ⁷¹	BIG 1-98 ⁷²	IES ⁷³	ARNO ⁷⁴	MA17 ⁷⁵
Esquema (año y tto)	a)5TAM b)5ANAS	a)2TAM+3LET b) 5TAM c)2LET+3TAM d)5LET	a)5TAM b)2-3TAM +2-3EXE	a)5TAM b)2TAM +3ANAS	a)5TAM+5PLACEBO b)5TAM+5LET
n	6241	8028	4742	3123	5187
Ganglios afectos	34%	41%	50%	27%	46%
RH+	84%	99,8%	81%	100%	100%
SLP HR	0,87 (95%vs92)	0,81 (84%vs 81%)	0,68 (91%vs 86,8%)	0,59	0,57 (94,4% vs 89,9%)
P	0,01	0,003	0,001	<0,0009	0,001
RLR		HR: 0,80	HR: 0,44	HR: 0,66	HR: 0,61

n: tamaño muestral; RH: receptores hormonales; SLP: supervivencia libre de progresión; HR: hazard ratio; p: p-valor; RLR: recaída locorregional; TAM: tamoxifeno, LET: letrozol, EXE: exemestano, ANAS: anastrozol

1.1.8.5. Radioterapia

La adición de RT al tratamiento local conservador reduce claramente la tasa RLR (5-10% vs. 20-40%)^{76,77}.

INTRODUCCIÓN

El metanálisis de 40 ensayos aleatorizados publicado en Lancet en el año 2000 tras un seguimiento de 20 años demostró una disminución de 2/3 en la tasa de RLR en todos los estudios, independientemente del tipo de paciente o RT administrada (8,8% vs 27,2% a 10 años). Al combinar los resultados de todos los ensayos se objetivó una reducción en la mortalidad por CM al administrar RT ($p=0.0001$) que no se tradujo en un aumento de SG (37,1% en el brazo de RT vs 35,9% en el control, $p=0,06$)⁷⁸. Posteriormente, otro metanálisis basado en datos de 15 ensayos aleatorizados que incluyó 9.442 pacientes demostró que el riesgo relativo de RLR tras CC comparando pacientes tratados con y sin RT, fue de 3 (95%CI 2,65-3,40). Cuando se analizó el efecto sobre mortalidad se objetivó una reducción en la misma del 8,6% (95%CI 0,3-17,5%), lo que implica un incremento absoluto en la supervivencia a 10 años de las pacientes que reciben RT con respecto a las que no la reciben del 3%⁷⁹ (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de SG y RLR en pacientes tratados con CC con o sin RT. Modificada de Vinh-Hung , et al⁷⁹.

	Radioterapia	n	Seg. (años)	RLR local	P	SG	P
NSABP	50 Gy	567	20,7	14,3	<0,001	64 %	0,57
	No tratamiento	570		39,2		61 %	
Upsala	54 Gy	184	8,8	8,5	0,0001	77 %	0,99
	No tratamiento	197		24		78 %	
Ontario	40+12,5 Gy	416	7,6	10,6	<0,0001	79 %	0,19
	No tratamiento	421		33,5		76 %	
Milán	50 + 10 Gy	294	9,1	5,8	<0,001	82 %	HR=0,98
	No tratamiento	273		24,5		77 %	
Escocia	50 Gy	291	5,3	5,8	<0,001	83 %	0,326
	No tratamiento	294		23,5		83 %	
Finlandia	50 Gy	80	6,7	7,5	<0,001	97 %	
	No tratamiento	72		18,1		99 %	

Seg: seguimiento;n: tamaño muestral; SG: supervivencia global; Gy: grays; p: p-valor; HR: haza ratio

INTRODUCCIÓN

Más recientemente se ha publicado los resultados de un metanálisis de 17 estudios que incluyó a 10.801 mujeres tratadas con o sin RT tras CC, tanto con afectación ganglionar como sin ella. Se advirtió que la RT reduce el riesgo de recidiva a 10 años de 35% a 19.3% ($p < 0,00001$) y el riesgo de muerte por CM a 15 años de 25,2% a 21,4% ($p = 0,00005$), siendo ello independiente del status ganglionar⁸⁰.

Por tanto, se ha demostrado que la tasa de RLR sin RT en pacientes intervenidas de forma conservadora es 3-4 veces más frecuente que si se asocia RT. Por ello, se aconseja la utilización de RT tras CC en todas las pacientes, incluyendo a aquellas de bajo riesgo (ya sea por tamaño tumoral pequeño o por no presentar afectación ganglionar).

La técnica de tratamiento de RT en estas pacientes consiste en la irradiación homogénea de toda la mama, empleando sistemas de planificación tridimensionales para una mejor definición de volúmenes diana y órganos de riesgo. La dosis más frecuentemente administrada es 46-50 Gy en la glándula y posteriormente un boost de 10-15 Gy o como el esquema del ensayo NSABP en el que se administraban 50 Gy sobre glándula, sin sobredosificación.

En cuanto a la utilidad de la *sobredosificación (boost)* sobre el lecho quirúrgico, en la Tabla 7 se comparan los resultados de tres estudios que han analizado su uso, mostrando que la sobreimpresión del lecho disminuye la RLR de forma significativa sin tener traducción en cifras de SG.

INTRODUCCIÓN

Tabla 7. RLR y SG en estudios randomizados que comparan CC y RT con o sin sobreimpresión⁸¹⁻⁸³.

	Radioterapia	n	Seg.	RLR a 5 años	P	SG	p
Lyon⁸¹	50Gy (20x2,5)	503		4,5%	p=0,044	90,4%	p=0,24
	50Gy (20x2,5) + 10Gy (4x2,5)	521	5	3,6%		92,9%	
EORTC⁸²	50Gy (25x2)	2661		10,2%	p<0,001	82%	p>0,05
	50Gy (25x2) + 16Gy	2657	10,8	6,2%		82%	
Niza⁸³	50Gy (25x2)	327		16,4%	p<0,0001	59,7%	p=0,32
	50Gy (25x2) + 16Gy	327	17,2	12%		61,1%	

Seg: seguimiento; RLR: recaída locorregional; n: tamaño muestral; p: p-valor; SG: supervivencia global; Gy: grays

Por otra parte, el papel de la *irradiación de las cadenas ganglionares* es otro tema a abarcar. Desde los estudios realizados por Overgaard et al^{84,85}, existe consenso a nivel internacional del papel de la RT sobre pared costal y fosa supraclavicular como tratamiento adyuvante a la cirugía radical en pacientes con CM y tamaño tumoral > 5 cm, que se amplía a cadena mamaria interna si presentan 4 o más ganglios positivos, ya que se demostró que la RT disminuye el riesgo de RLR, del 32 al 9% (p<0,001), tanto en mujeres pos-menopáusicas como en paciente pre-menopáusicas⁸⁶.

En cuanto al tratamiento con *braquiterapia*, aplicación de irradiación en el lecho tumoral mediante vectores de plástico con material radioactivo, habitualmente iridio-192, ha sido tradicionalmente administrada de “baja tasa” obligando al aislamiento de las pacientes. Actualmente es de “alta tasa” dando dosis elevadas en minutos y habiéndose demostrado su utilidad reduciendo la RLR en pacientes de todas las edades, con cifras entre 1,5% a los 5 años y 5,9% a los 10 años⁸⁷.

1.2. Cáncer de mama hereditario

1.2.1. Susceptibilidad genética

Entre un 5-10% de los casos de CM y CO se heredan asociándose a mutaciones principalmente en los genes *BRCA1* y *BRCA2* ocasionando el conocido como *Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario*. Las personas portadoras de estas alteraciones presentan un alto riesgo de padecer CM y CO a lo largo de su vida, junto a otros como cáncer de páncreas y cáncer de colon. Pero aunque estos genes son los más frecuentemente involucrados en la herencia de estos tumores, no son los únicos. Existen otros síndromes como el *Síndrome de Li –Fraumeni*, *Cowden* o *Peutz-Jeghers*, muy bien definidos a nivel clínico y a nivel genético por alteraciones en los genes *TP53*, *PTEN* y *STK11*, cuya contribución al CM hereditario es inferior al 1-2%.

1.2.2. *BRCA 1 Y BRCA 2*. Estructura del gen y función

El locus ***BRCA1*** se localizó en la región cromosómica 17q21 en 1990, mediante un análisis de ligamiento. El estudio se llevó a cabo en un grupo de 23 familias con CM en las que la edad media de aparición era inferior a 45 años. El Breast Linkage Consortium, que recopiló datos de ligamiento relacionados con 17q21 en 214 familias, confirmó la existencia del gen *BRCA1*, dejando constancia de su asociación a familias con CM y CO. Un año más tarde se identificó este gen mediante clonación posicional en 1994 por Miki y cols. Construyó el mapa transcripcional de una región de 600 Kb en la posición 17p12, después de haber encontrado mutaciones que segregaban con susceptibilidad de padecer CM y CO ligada al cromosoma 17⁸⁸. Algunas familias con alta incidencia de CM en hombres resultaron ser no portadoras de mutaciones en *BRCA1*, lo que llevó a los investigadores a buscar otros genes.

INTRODUCCIÓN

Fue entonces en 1994 cuando se relacionó el cromosoma 13 con el gen *BRCA2*, y un año después fue clonado por el mismo grupo⁸⁹.

El gen *BRCA1* contiene 24 exones, 22 de ellos son codificantes y se expresa en numerosos tejidos, entre los que se encuentran la mama y el ovario. El exón 11 es excepcionalmente grande y contiene 3426 pares de bases. El gen *BRCA1* no presenta gran homología con otros salvo una secuencia situada en la zona aminoterminal y otra en la zona carboxiterminal. La primera de ellas también es denominada “dominio de dedos de cinc”, está relacionada con factores de transcripción y participa en interacciones de proteínas con ADN (ácido desoxirribonucleico) o proteínas entre sí. La secuencia de la zona carboxiterminal denominada dominio BRCT (*BRCA1* C-terminal) está relacionada con la reparación del ADN y con la regulación de la transcripción de otros genes, como *p21* (potente supresor de crecimiento en el punto G1/S del ciclo celular) o *CtIP* (co-represor de la transcripción)⁹⁰.

BRCA1 es un gen supresor tumoral. Participa en la detección, procesamiento y reparación de roturas del ADN, formando parte del complejo multiproteico BASC (*BRCA1*-Associated Genome Surveillance Complex), que engloba el complejo MRN (*MRE11*, *RAD50*, *NBS1*), las proteínas *MSH2*, *MSH6* y *MLH1*, la helicasa *BLM* del síndrome de Bloom, *ATM* y factores de replicación del DNA. Las proteínas producidas por *BRCA1* se unen fuertemente al ADN permitiendo y promoviendo la actividad del complejo *MRE11/RAD50/NBS1* implicado en la reparación de la doble cadena de ADN. La pérdida de esta habilidad conduce a una inestabilidad cromosómica, rotura espontánea de ADN y tumorigénesis. *BRCA1* también interactúa con otros genes / otras proteínas como *Atk*, *RAD51* y *Chk2* para llevar a cabo estas funciones vitales (Figura 10). Además de su papel en la reparación de la doble cadena de ADN por recombinación homóloga, participa en la señalización del ciclo celular, control de la transcripción, remodelación de la cromatina y ubiquitinación de proteínas⁹¹.

INTRODUCCIÓN

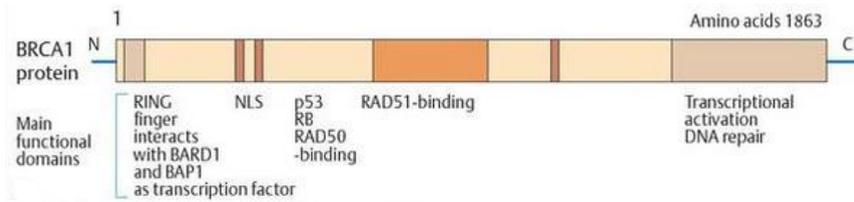


Fig 10. Estructura del gen *BRCA1*. Lugares de interacción. Tomada de Eberhard Passarge⁹¹.

El gen *BRCA2*, localizado en el cromosoma 13 (13q12) se compone de 11.385 nucleótidos, distribuidos en 28 exones, el primero de los cuales no se traduce, a lo largo de 70 Kb de DNA genómico (Figura 11). El transcrito de ARN mensajero tiene unas 12 Kb (11386 pares de bases) y al traducirse da lugar a una proteína de 3418 aminoácidos y 384,22 kDa de peso molecular, que se encuentra en mama, placenta, testículo, ovario y timo.

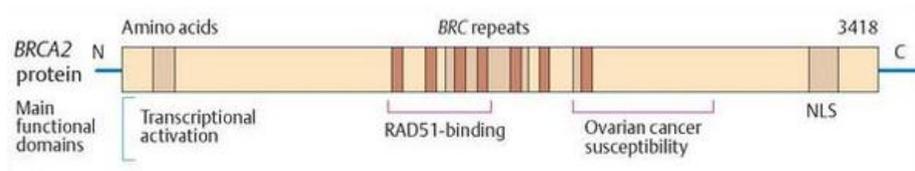


Fig 11. Estructura del gen *BRCA2*. Lugares de unión a otras proteínas. Tomada de Eberhard Passarge⁹¹.

La proteína, de 3.418 aminoácidos, contiene ocho copias (repeticiones BRC) de una secuencia de 30 a 80 aminoácidos. Posee un extremo carboxílico que contiene dos SLN (señales de localización nuclear) y una región de unión a *RAD51*. Así mismo, tiene un extremo N-terminal en el que se encuentra el dominio de activación transcripcional, una región de unión al ADN de 800 aminoácidos⁹². La función de *BRCA2* es principalmente participar en la progresión del ciclo celular (citoquinesis y meiosis), y específicamente en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga.

INTRODUCCIÓN

El papel de *BRCA1/2* en la recombinación homóloga ha sido extensamente revisado por Roy y cols⁹³. Explicado de manera esquemática, se precisa que el daño en la doble cadena del ADN sea reconocido por las kinasas *ATM* y *ATR*, la mediación en las señales se realice por *CHEK2* y *BRCA1*, y la reparación la completen los efectores *BRCA2* y *RAD51*. Existen además proteínas facilitadoras de la recombinación homóloga entre las que destacan *BRIP1* y *PALB2*, que interactúan con *BRCA1* y *BRCA2* respectivamente (Figura 12).

Es regulador transcripcional y controla el proceso de mitosis. Anormalidades en estos procesos podrían ser la causa de la aneuploidía e inestabilidad cromosómica vistas en células deficientes en *BRCA2*⁹⁴.

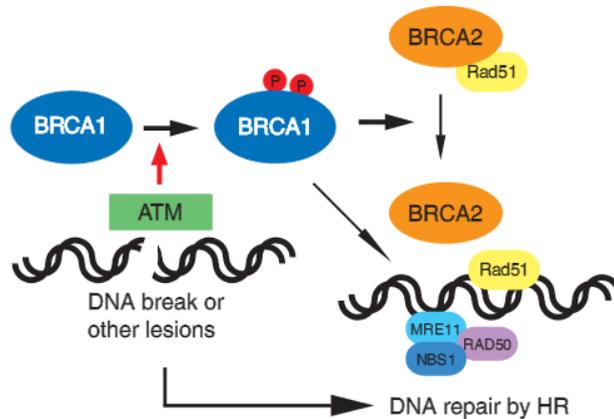


Fig 12. Reparación de ADN por las proteínas *BRCA*. *BRCA1* es fosforilado por *ATM* en respuesta al daño al ADN. La fosforilación de *BRCA1* activa la reparación de ADN a través de la recombinación homóloga, con la ayuda de *BRCA2* y *RAD51*. *BRCA1* recluta el complejo *RAD50-MRE11-NBS1* a los lugares de daño al ADN. Tomada de Marmorstein y cols⁹⁴.

1.2.3. Otros síndromes que confieren susceptibilidad al cáncer de mama

TP53 es un gen supresor de tumores (OMIM: 191170; 17p13.1) que se encuentra alterado somáticamente en el 20-40% de todos los CM y cuyas mutaciones en línea germinal causan el Síndrome de Li Fraumeni (SLF). Este Síndrome fue descrito a partir del estudio retrospectivo en 648 niños afectados de rhabdomyosarcoma en los que se identificaron 4 familias con historia de CM. El CM es el tumor con mayor prevalencia en la población general entre los asociados a SLF (sarcoma, tumor cerebral, CM, leucemia, cáncer de colon, cáncer adrenocortical). La tasa de detección de mutaciones reportada en *TP53* en pacientes con CM antes de los 36 años es muy variable, oscilando entre el 0% y el 7%. El 5% de los casos de CM en este síndrome son diagnosticados <30 años⁹⁵.

El gen supresor de tumores *PTEN* (OMIM: 601728; 10q23.31) codifica para una fosfatasa lipídica que inhibe la vía de señalización celular PI3K/Akt implicada en el crecimiento, proliferación y supervivencia tumoral. Mutaciones germinales en este gen ocasionan el **Síndrome de Cowden**, de herencia autosómica dominante (AD) y con una incidencia de 1/200.000. Se caracteriza por la aparición de múltiples hamartomas con alto riesgo de padecer tumores benignos y malignos de tiroides, endometrio y mama. Las personas afectas tienen un riesgo de padecer CM a lo largo de la vida del 30-50%, 10% de cáncer de tiroides y 5-10% de cáncer de endometrio⁹⁶.

Hace seis años se describió un nuevo gen de alta penetrancia, *RAD51C* (OMIM: 602774,17q22), que contribuye a preservar la integridad del genoma y que junto a *BRCA 1/2* forma parte de la maquinaria enzimática de reparación del ADN por recombinación homóloga.

INTRODUCCIÓN

Estudios realizados en diversas poblaciones, incluida la española, confirman que las alteraciones en *RAD51C* tienen una frecuencia constante (aproximadamente del 1%) en familias *BRCA 1/2* negativas, afectas de CM y CO, mientras que en familias con CM exclusivamente, su presencia es excepcional⁹⁷.

Mutaciones en el gen *STK11/LKB1* (OMIM: 602216; 19p13.3), un gen supresor de tumores que media en la regulación del ciclo celular y la apoptosis causa el **Síndrome de Peutz-Jeghers**. Es un síndrome hereditario AD que predispone a hiperpigmentación mucocutánea y confiere un alto riesgo de cáncer gastrointestinal, CM principalmente lobulillar, páncreas, ovarios y útero⁹⁸.

Alteraciones en el gen *CDH1* (OMIM: 192090; 16q22.1) se han asociado al **Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso**. Estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma lobulillar de mama y cáncer de colon. El riesgo acumulado de padecer cáncer gástrico en varones es del 67%, mientras que en mujeres aumenta hasta 83%, siendo los 40 años la edad media de diagnóstico. Las mujeres portadoras tienen un riesgo de padecer CM a lo largo de su vida del 40-54%⁹⁹.

Por otra parte, se han identificado genes de baja penetrancia, baja frecuencia (frecuencia de alteraciones inferior al 1%) y moderado riesgo, como **CHEK2**, **ATM**, **BRIP1**, **PALB2**, **NBS1**, **MRE11**, **RAD50** cuyo riesgo relativo de CM es inferior (Riesgo relativo 2-3 de CM sobre la población general) y cuyo análisis se reserva para estudios de investigación. Juntos suponen alrededor del 2-3% del componente genético del riesgo familiar de CM. Se presupone que estos genes interactúan con *BRCA1/2* y que participan alterando las vías de reparación de ADN.

INTRODUCCIÓN

El gen **CHEK2** (OMIM: 604373; 22q12.1) tiene una función importante en la reparación del ADN. Varios metanálisis han puesto de manifiesto que las pacientes portadoras de la mutación 1100delC en **CHEK2** desarrollan más precozmente CM que las no portadoras y presentan ocho veces más riesgo de CM contralateral (CMC).

El principal inconveniente es que parece que esta mutación es frecuente en países nórdicos pero escasa en el resto de países, incluido el nuestro. Más aún, recientemente se ha publicado que familias con mutación **CHEK2** c.1100delC en homocigosis multiplican el riesgo de CM por 6 veces, con respecto a las heterocigotas¹⁰⁰.

Mutaciones en el gen **ATM** parecen estar relacionadas con aumento de CM en determinadas poblaciones, siendo cinco veces mayor en mujeres antes de los 50 años, con una penetrancia del 15%. Mutaciones homocigotas en **ATM** causan el conocido Síndrome de ataxia-telangiectasia que se caracteriza por ataxia cerebelosa progresiva, apraxia oculomotora, inmunodeficiencia y mayor probabilidad de padecer cáncer, linfomas en la infancia y CM en la edad adulta¹⁰¹.

La secuenciación **PALB2** en 923 individuos no portadores de mutación en **BRCA 1/2** con al menos 3 casos de CM en la familia, así como en un millar de controles, identificó la presencia de 10 mutaciones truncantes de **PALB2** entre los casos y ninguna entre los controles.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se ha evidenciado que el riesgo de padecer CM en mujeres portadoras de mutación en **PALB2** con 40 años o menos fue de 8-9 veces mayor que la población general, el riesgo ascendía a 6-7 veces superior en el rango de edad comprendido entre los 40-60 años y fue 5 veces mayor en mujeres por encima de los 60 años. El riesgo acumulado estimado de CM fue del 14% a los 50 años (95%CI, 9-20) y 35% a los 70 años (95% CI 26-46)¹⁰².

1.2.4. Mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* y análisis molecular

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* son responsables del 40-80% de todos los CM hereditarios y no suelen aparecer en cáncer esporádico. Siguen un modelo de herencia AD de alta penetrancia, por lo que, los portadores de mutaciones en alguno de estos genes tienen un alto riesgo de desarrollar CM y/o CO a lo largo de su vida. El banco de datos internacional BIC (Breast Cancer Information Core) recoge la información de cientos de mutaciones detectadas en estos genes habiéndose identificado en la actualidad más de 1.500 alteraciones genéticas en *BRCA1* y más de 2.000 en *BRCA2* (incluyendo polimorfismos y variantes de efecto desconocido).

La primera mutación detectada tuvo lugar en 1994 cuando Swensen halló una delección 11-bp y una inserción 1-bp creando un codón de parada prematuro en el exón 2 del gen *BRCA1*⁸⁸. El 70% de las mutaciones patogénicas de *BRCA* son de tipo **frameshifts** (inserciones o delecciones de unas pocas bases que causan el desplazamiento de la pauta de lectura). Los tripletes, para codificar los aminoácidos, se agrupan de forma diferente a como le correspondería, apareciendo un codón de parada prematuro que conlleva la aparición en el 85% de las veces de proteínas truncadas, y por tanto, una pérdida de su función. Las **mutaciones sin sentido** o también conocidas como “nonsense” son aquéllas en las que se produce el cambio de uno o más nucleótidos, de manera que codifican un codón de parada prematuro dando lugar a una proteína truncada. Las **mutaciones de “splicing”** afectan a la maduración del ARN mensajero. Son cambios, inserciones o pérdida de nucleótidos que a menudo conllevan pérdida o amplificación de algún exón y por tanto ocasionan un transcrito y una proteína anómala de efecto patogénico.

INTRODUCCIÓN

Las **mutaciones “missense”** o de cambio de aminoácido, son aquellas en las que un cambio de aminoácido conlleva un efecto patogénico. Requieren ensayos costosos que determinen la funcionalidad de la proteína final. Por último, los **grandes reordenamientos** suponen la pérdida o amplificación de una parte grande del gen, o en ocasiones, del gen completo, ocasionando la aparición de una proteína truncada o una proteína completamente diferente de la germinal.

Usando la base de datos BIC, las mutaciones más frecuentes son: 185delAG, 5382insC, C61G, R1347G, R841W. Las dos primeras producen la aparición de un codón stop prematuro en la región BRNT y BRCT. La mutación C61G se localiza en el exón 3 dentro del dominio RING, resultando en una inhabilidad de actividad de la ubiquitin-ligasa (E3). Las otras dos son mutaciones *missense* en el exón 11, sin efectos conocidos.

Algunas de las mutaciones de los genes *BRCA 1* y *BRCA 2* se identifican de forma recurrente en áreas geográficas del país o con una frecuencia muy alta en determinadas poblaciones, en familias no emparentadas. Estas mutaciones provienen de un mismo antecesor fundador y se denominan “mutaciones fundadoras”.

Aparecen en poblaciones pequeñas y tras generaciones sucesivas con un cierto grado de endogamia aumentan su presencia en ellas, siendo altamente recurrentes e incluso características de un determinado grupo étnico. Las mutaciones 185delAG, 5382insC en *BRCA1* y 6174delT en *BRCA2* son características de la población judía Asquenazi. Se estima que un 2,5 % de los individuos de la población general y un 59% de las familias de alto riesgo son portadoras de una de estas tres alteraciones. La mutación 185delAG predomina en familias Askenazis, pero también se ha descrito en otras poblaciones judías. Su presencia en familias españolas sugiere un origen antiguo, debido a la presencia histórica de judíos en la península ibérica. Otras poblaciones con incidencia de mutaciones fundadoras son la polaca o la sueca.

INTRODUCCIÓN

Varios estudios realizados en la población española indican que no hay mutaciones recurrentes con una gran prevalencia, pero sí hay mutaciones con una frecuencia aumentada en diversas regiones del país^{103,104}.

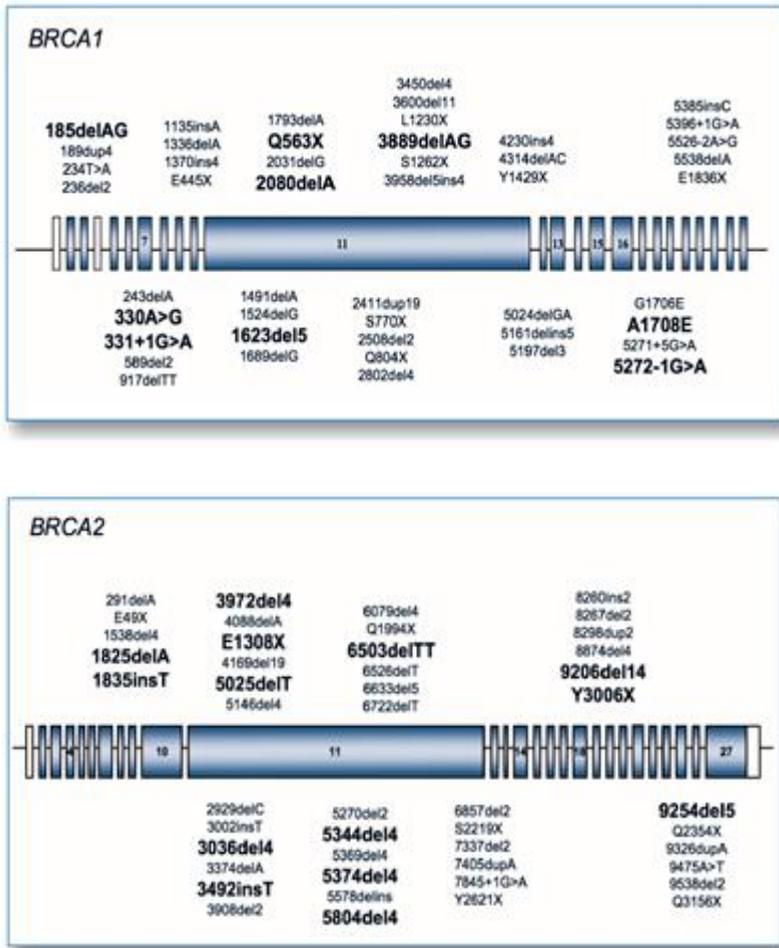


Fig 13. Principales mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*. Tomada de *Cáncer Hereditario*, SEOM 2010¹⁰⁵.

INTRODUCCIÓN

No obstante, no todo son mutaciones patogénicas que alteran la proteína final conllevando a una pérdida de su funcionalidad. De hecho, son una mínima parte de las identificadas, ya que, lo más común es el hallazgo de **polimorfismos**, esto es, variantes presentes en la población general con una frecuencia mayor del 1%. En este grupo se incluyen las llamadas “mutaciones silenciosas”, es decir, cambios de nucleótido que no ocasionan un cambio de aminoácido, o que conllevan cambio de aminoácido pero no repercuten en la proteína final, así como mutaciones que aparecen en los intrones y que por tanto no se transcriben.

Por último, en el 10-15% de los análisis genéticos se identifican **mutaciones de significado desconocido (VED) o incierto (“Unclassified variants”)**. Son aquellas alteraciones en las que se desconoce el efecto que el cambio de la secuencia tiene sobre la funcionalidad de la proteína. Según sus características y localización, estos cambios pueden alterar la función de la proteína y estar asociados a riesgo, o bien, ser poco relevantes. Se requieren largos y costosos ensayos de pérdida de función de la proteína para poder reclasificarla aunque son difíciles de reproducir¹⁰⁶.

El análisis molecular de los genes *BRCA1* y *BRCA2* es de gran laboriosidad debido a su gran tamaño y la amplia posibilidad de mutaciones asociadas en cualquier zona del gen, dado que no se han identificado “puntos calientes” con una mayor propensión. Se identifica mediante el análisis de linfocitos de sangre periférica dado que son mutaciones germinales, presentes en cualquier célula nucleada del organismo. Para detectar las **mutaciones puntuales** el método más recomendado es el de la secuenciación directa, aunque en ocasiones también se emplea un método de cribado molecular previo con una alta capacidad de detección (electroforesis en gradiente de desnaturalización, cromatografía líquida de alta resolución o similares) y posterior confirmación de cualquier alteración detectada mediante secuenciación.

Para poder detectar **grandes reordenamientos** (ganancias y/o pérdidas de material genético) las técnicas anteriores no son válidas y el estudio se debe completar con otras tecnologías basadas en el análisis cuantitativo como por ejemplo la *Multiple Ligation dependent Probe Amplification* (MLPA). Estos resultados también deben confirmarse mediante otra tecnología o bien MLPA empleando un segundo conjunto de sondas independiente al empleado en el primer análisis¹⁰⁷

La secuenciación Sanger cuenta con una serie de limitaciones importantes, como son su bajo rendimiento y su alto coste económico, lo que hace que un abordaje amplio de genes candidatos resulte muy laborioso y costoso. Los recientes avances en las tecnologías de secuenciación han cambiado radicalmente este panorama, de modo que la secuenciación de nueva generación (NGS) ha aumentado la capacidad y la velocidad de la secuenciación de manera coste-eficaz. Así, con la NGS se aumenta el rendimiento de la secuenciación, ya que permite analizar de forma simultánea distintos genes implicados en una patología concreta, y se reduce el plazo de análisis y los costes asociados¹⁰⁸.

1.2.5. Penetrancia de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*

La penetrancia es la probabilidad de que un portador desarrolle la enfermedad y se define en términos de una determinada edad (por ejemplo, 70 años). Las mutaciones en línea germinal *BRCA1* o *BRCA2* confieren alto riesgo para el desarrollo de CM y CO hereditario, así como cáncer de próstata y cáncer de páncreas, entre otros. Los primeros estudios se realizaron en familias con un alto riesgo por presentar muchos afectados por CM y/o CO, en las que se estimó un riesgo de CM para *BRCA1* y *BRCA2* de hasta el 80% y de CO de 20-60% para *BRCA1* y 15-27% para *BRCA2*¹⁰⁹.

INTRODUCCIÓN

En un metanálisis de 22 estudios con más de 8000 casos y otro de 10 estudios se estimó que aquellos individuos con mutación *BRCA1* tenían una probabilidad del 57-65% de desarrollar CM y del 39-40% de CO a lo largo de la vida, siendo para mutaciones en *BRCA2* la probabilidad de 45-49% de CM y 11-18% de CO, respectivamente¹¹⁰. Un estudio sobre población española de portadoras de mutación en *BRCA1* (n=155) y *BRCA2* (n=164) seleccionadas por criterios clínicos de alto riesgo estima el riesgo acumulado de CM a los 70 años del 52% (IC, intervalo de confianza, 95%=26-69%) para *BRCA1* y del 47% (IC 95%=29-60%) para *BRCA2*. Para CO las estimaciones fueron del 22% (IC 95%=0-40%) y 18% (IC 95%=0-35%) respectivamente¹¹¹ (Figura 14 y 15).

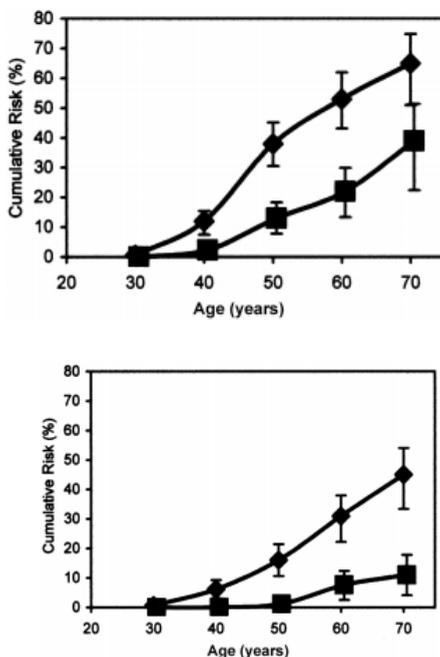


Fig 14. Riesgo acumulado de CM y CO en mujeres portadoras de mutación *BRCA1* y *BRCA2*. Tomada de Milne y cols¹¹¹.

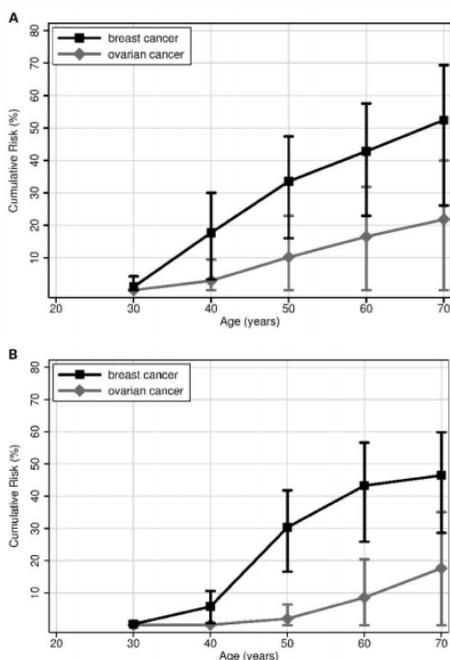


Fig 15. Riesgo acumulado de CM y CO en mujeres españolas portadoras de mutación *BRCA1*(A) y *BRCA2* (B). Tomada de Milne y cols¹¹¹.

Las portadoras de mutación *BRCA* también tienen más probabilidad que la población general de desarrollar otros cánceres como el de páncreas, colon o endometrio, vesícula biliar, estómago y melanoma¹¹². Las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* en varones conlleva un riesgo aumentado de **cáncer de próstata (CP)**.

En el caso de *BRCA2* hay estudios que sugieren que este tumor tiene una forma de presentación con un fenotipo más agresivo, mayor probabilidad de afectación ganglionar y metástasis a distancia que en los casos de CP esporádico¹¹³. El **CM en el hombre**, asociado frecuentemente a mutaciones en *BRCA2*, es poco frecuente representando aproximadamente el 1% de todos los casos. La gran mayoría son de origen ductal, siendo el 10% carcinoma in situ, presentan un fenotipo más agresivo y a edad más temprana¹¹⁴.

1.2.6. Características clínico-patológicas de los tumores de pacientes portadoras de mutación *BRCA*

En la Tabla 8 se objetiva que las características fenotípicas de los CM desarrollados en portadoras de mutación *BRCA1* y en menor grado *BRCA2*, difieren de las de los carcinomas esporádicos¹¹⁵.

Tabla 8. Características fenotípicas del CM con mutación en *BRCA1* y *BRCA2*.

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Histológicamente	Edad temprana	
	CDI	Similar al CM esporádico
	Carcinoma medular	A destacar,
	Pobrementemente diferenciado	Bajo recuento mitótico
	Núcleos pleomorfos	Menor formación túbulos
	Alto grado nuclear	Alto grado nuclear
Inmunohistoquímicamente	Alto recuento mitótico	
	Triple negativo	
	p53+/EGFR+/CK4-5+/ CK14-17+	Similar a CM esporádico en cuanto a expresión de RH o mutaciones p53
	Más agresivos	

CDI: carcinoma ductal infiltrante, CM: cáncer de mama, EGFR: receptor de factor de crecimiento epidérmico, CK: citoqueratinas

Varios estudios han examinado la relación entre mutaciones en línea germinal de *BRCA1* y CM medular dada la alta frecuencia de este subtipo histológico en dicha población. El grupo de Eisinger objetivó que cuatro de dieciocho CM medulares estudiados presentaron una mutación patogénica en *BRCA1*.

Aunque es un estudio pequeño, la frecuencia de mutaciones es superior a lo esperable en CM general. Los mismos investigadores valoraron también la edad y correlación con mutaciones en línea germinal entre 70 CM de mujeres diagnosticadas < 35 años, independientemente de su historia familiar.

Se hallaron 8,6% mutaciones en *BRCA1*. 29% de los casos que expresaron RH y tuvieron alto grado tumoral resultaron portadores de una mutación patogénica en *BRCA1*, comparado con 3.6% de los tumores con otras características morfológicas ($p=0,007$)¹¹⁶.

1.2.7. Cáncer de mama contralateral (CMC)

Las pacientes diagnosticadas de un CM unilateral sin historia familiar de CM y/o CO tienen un riesgo aumentado de padecer CMC. La prevalencia del CMC sincrónico es del 1-3%, mientras que la del CM metacrónico llega a ser del 15% .

La edad de diagnóstico de la primera mama, la histología lobular y la presencia de CM familiar son factores de riesgo de CMC dado que desciende exponencialmente conforme aumenta la edad de diagnóstico del primer CM y que el componente lobular del CM inicial se asocia con el doble de riesgo de padecer CMC¹¹⁷.

Numerosos estudios han evidenciado que este riesgo se incrementa en las mujeres y hombres portadores de mutación en *BRCA* llegando a presentar un riesgo acumulado a los 10 años de 30-40%. Recientemente Malone et al¹¹⁸ han publicado los resultados del primer estudio casos-control poblacional que analizó esto. En él se incluyeron 705 casos de pacientes con CM diagnosticados antes de los 55 años que habían desarrollado un CMC y 1.398 casos de pacientes con CM unilateral sin recaída posterior. Tras realizar estudio *BRCA* en todas ellas se objetivó que *BRCA1* tiene un riesgo incrementado 4,5 veces (95% CI, 2.8-7.1) de CMC y *BRCA2* tiene un riesgo de 3,4 veces superior que la población general, y que dicho riesgo aumenta cuanto más joven es la edad de diagnóstico del CM, principalmente en las portadoras *BRCA1*¹¹⁸⁻¹²² (Tabla 9).

INTRODUCCIÓN

Tabla 9. Riesgo de CMC en pacientes portadoras de mutación *BRCA*.

AUTOR	CMC a 10 años <i>BRCA1</i>	CMC a 10 años <i>BRCA2</i>	CMC a 10 años
Metcalfe y cols ¹¹⁹	32%	24,5%	29,5% (20,6-38,3%)
Pierce y cols ¹²⁰	-	-	26% (22-30%)
Brekelmans y cols ¹²¹	25%	20%	-
Graeser y cols ¹²²	18,5%	13,2%	16,6% (13,3-19,9%)
Malone y cols ¹¹⁸	20,5%	15,9%	18,4% (10,8-30,7%)

CMC: cáncer de mama contralateral; cols: colaboradores

No existe suficiente evidencia de que la quimioterapia pueda tener un papel en la reducción de riesgo del CMC en pacientes portadoras de mutación con respecto al CM esporádico aunque sí lo hace el tratamiento con Tamoxifeno y la ooforectomía profiláctica.

El metanálisis llevado a cabo por el grupo EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, apoya el beneficio del tratamiento hormonal en la prevención tanto de la RLR como del CMC en portadoras que han padecido CM¹²³.

Las pacientes que han padecido CO y que son portadoras de mutación *BRCA 1/2* presentan un riesgo de CM primario de 3%, 6% y 11% a los 2, 5 y 10 años, respectivamente, siendo inferior al de mujeres portadoras que no han desarrollado un CO (6%, 16%, 28%, $p=0,03$) y presentando una tasa de mortalidad superior (13%, 33% y 61% respectivamente, versus 1%, 2% y 2%, $p<0,001$). En mujeres portadoras de *BRCA* con diagnóstico previo de CM unilateral, el riesgo de CMC a 2, 5 y 10 años no fue significativamente inferior en pacientes con CO con respecto a aquellas sin CO (0%, 7% y 7%, vs 6%, 16% y 34%, respectivamente, $p=0,06$), siendo la tasa de mortalidad superior si habían padecido CO (19%, 34% y 55% vs 4%, 11% y 21%; $p<0,001$)¹²⁴.

1.2.8. Recaída ipsilateral

Tras casi dos décadas de investigación continua siendo controvertido cuál es el mejor tratamiento local en mujeres con CM portadoras de mutación *BRCA*. El principal conflicto es cuánto predispone la mutación en línea germinal al desarrollo de un tumor ipsilateral metacrónico tras haber padecido un CM, y por tanto, si la CC en una paciente portadora de mutación es segura o estaría indicada la mastectomía. Se han publicado muchos estudios que han buscado examinar la relación entre la historia familiar de CM y el riesgo de RLR ipsilateral tras excisión local de un CM y posterior tratamiento con RT adyuvante. Algunos de ellos han concluido que existe un aumento de este riesgo, mientras que otros no han encontrado que sea estadísticamente significativo. Muchos de los estudios han incluido un número pequeño de pacientes portadoras con un seguimiento limitado, por lo que los hallazgos no han sido concluyentes.

Turner y cols¹²⁵ realizaron un estudio en 1.999 en el que se recogieron los datos de las mujeres diagnosticadas de CM precoz entre 1.973 y 1.994, tratadas con CC junto a posterior RT adyuvante y que tuvieron una RLR. Se realizó secuenciación de *BRCA1* y *BRCA2* en los 52 casos que consintieron.

Se parearon con 52 controles con CM+CC+RT que no experimentaron RLR, pero sólo se secuenciaron aquellos controles que tenían menos de 40 años, un total de 15 mujeres, que se parearon con los 15 casos que había con dicha edad. No se realizó en el resto por considerar que la frecuencia de mutaciones patogénicas en *BRCA* en mayores de 40 años era infrecuente. El propósito de este estudio fue averiguar si la frecuencia de mutaciones en *BRCA* en estas pacientes con CM y RLR era superior al esperado.

INTRODUCCIÓN

De los 52 casos, sólo 8 presentaron mutación patogénica en *BRCA* (15%), siendo seis de ellas en mujeres <40 años. Mientras que de las 38 mujeres con >40 años, sólo en dos se detectó mutación (5,2%), ($p < 0,001$). La edad media de presentación del cáncer en portadoras de mutación fue 36 años frente a 52 años en no portadoras ($p = 0,002$); la mediana de tiempo a la recaída en portadoras fue sustancialmente mayor que en no portadoras (8,7 versus 4,3 años), lo que sugiere que pueden ser segundos tumores con diferente localización e histología en lugar de recaídas como tal. Como principal limitación de este estudio hay que nombrar el sesgo de selección que presenta dado que para ser incluidos en el mismo todos los pacientes debían estar vivos, firmar el consentimiento informado y proceder a extracción de sangre. De hecho, pacientes que recayeron localmente y posteriormente metastatizaron y fallecieron por su cáncer, fueron excluidos.

Robson y cols¹²⁶ publicaron en 1.999 un estudio en el que valoraron la tasa de RLR en 305 mujeres Ashkenazis que habían padecido CM infiltrante y fueron intervenidas mediante CC. En ellas se analizó la presencia en tejido tumoral de tres mutaciones fundadoras *BRCA* (*BRCA1* 185delAG, *BRCA1* 5382insC, *BRCA2* 6174delT) con un tiempo medio de seguimiento desde el diagnóstico de 124 meses. Se analizó la presencia o no de mutaciones y se consideraron como variables pronósticas la edad al diagnóstico (antes o después de los 5 años), presencia o no de mutación, estadio tumoral T (T1 vs T2) y afectación ganglionar (N0 vs N1). Veintiocho de las 305 mujeres (9,2%) presentaron alteración patogénica en *BRCA*. El CM en ellas se diagnosticó a una edad más precoz (antes de los 50 años), presentaron una mayor tasa de RH negativos y mayor afectación ganglionar con respecto a las no portadoras, sin advertirse diferencias en el estadio tumoral T. En cuanto a los objetivos del estudio, la tasa de RLR fue mayor en portadoras aunque no alcanzó la significación estadística (14,9% a los 5 años, 22% a los 10 años en portadoras; 4,5% a los 5 años y 6,9% a los 10 años en no portadoras) ($p = 0,25$).

INTRODUCCIÓN

El tiempo libre de recaída a distancia fue menor en las pacientes portadoras (74,1% vs 90,5% a los 5 años; 66,2% vs 84,3% a los 10 años, $p=0,05$) al igual que la supervivencia CM específica (85,3% vs 95,9% a los 5 años; 71,9% vs 87,2% a los 10 años, $p=0,02$), la SG (82% vs 93% a los 5 años, 66% vs 80,6% a 10 años, $p=0,05$) y el riesgo de CMC (14,8% vs 3,7% a los 5 años, 27% vs 9,5% a los 10 años, $p=0,002$). En el análisis multivariado la edad de diagnóstico < 50 años tuvo un riesgo relativo de RLR de 2,51, $p=0,01$; sólo estadio tumoral T y la afectación ganglionar N influyeron en la SLE (supervivencia libre de enfermedad) a distancia y en la supervivencia CM específica, aunque existía una tendencia no significativa hacia la asociación entre presencia de mutación y éste último parámetro. Como principal limitación que se critica al estudio es el análisis exclusivo de sólo tres mutaciones recurrentes descritas en la población Ashkenazi y no una secuenciación completa de ambos genes.

En 2002 Haffty y cols¹²⁷ comunican los datos recogidos entre 1975 y 1998 en 127 mujeres con CM diagnosticado antes de los 42 años de edad, operadas mediante CC y que posteriormente recibieron RT, en las que se secuenció los genes *BRCA1/2* y se recogieron los datos clínicos, patológicos y demográficos, con un periodo de seguimiento de 12,7 años. Fue una publicación tardía del mismo grupo analizado por Turner años antes. El objetivo primario fue la tasa de RLR y contralateral en relación con el status *BRCA*. De las 127 mujeres incluidas, 22 resultaron portadoras de mutación patogénica en línea germinal y presentaron tasas más elevadas de RLR (49% vs 21%, $p=0,007$) con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 8 años, asociación que fue significativa incluso en el análisis multivariado tras ajustarlo por edad. Fueron considerados segundos tumores primarios en lugar de verdaderas recaídas dadas las características clínicas y patológicas, el tiempo hasta la aparición y la localización. La tasa de recaída contralateral también fue superior en el grupo de portadoras (42% vs 9%, $p=0,001$).

INTRODUCCIÓN

En 2004, Robson y cols.¹²⁸ analizaron la tasa de RLR y CMC en 87 mujeres que desarrollaron 95 cánceres invasivos de mama entre Mayo de 1992 y Octubre de 2003. La edad media del primer diagnóstico de CM fue a los 43 años, el tiempo medio desde el diagnóstico hasta el test genético fueron 34 meses y el seguimiento medio desde el diagnóstico de CM fueron 76 meses. La histología predominante fue de CDI y el tamaño en el 75% de los tumores fue ≤ 2 cm. El 73,7% de las pacientes recibió quimioterapia, 29,5% tamoxifeno adyuvante. En todas se administró RT adyuvante con una dosis media sobre la mama de 46,8 Gy y dosis media de boost de 14 Gy. La tasa de RLR a los 5 años fue del 11,2% y del 13,6% a los 10 años. De los 12 casos de RLR, el 66,7% fueron CDIS y el 33,3% CDI. El 58,3% de las pacientes con RLR presentaron mutación en *BRCA1* y el 41,7% en *BRCA2*. Tanto la edad al diagnóstico como el tipo de mutación, el tamaño tumoral, el status ganglionar, el de los RH, el grado histológico, y el tipo de tratamiento (quimioterapia y/o tamoxifeno) se analizaron como factores predictores de RLR en portadoras de mutación *BRCA*. Ninguno de ellas se asoció a RLR de forma estadísticamente significativa. Curiosamente, la mediana de tiempo desde el diagnóstico tumoral hasta el test genético fue mayor en aquellas pacientes que recayeron versus aquellas que no lo hicieron (74,9 meses vs 43,1 meses; $p=0,04$). El RLR no se modificó con tamoxifeno ni con quimioterapia. Ante estos resultados el autor nuevamente concluye que las mujeres portadoras no tienen mayor riesgo de RLR que las no portadoras de mutación, por lo que, la indicación de mastectomía unilateral en estas mujeres es la misma que en aquellas con carcinoma no hereditario.

Seynaeve y cols.¹²⁹ reportaron los resultados del análisis retrospectivo realizado en 87 mujeres con CM hereditario, 26 de ellas con mutación patogénica en *BRCA 1 / 2* y 61 de ellas con tres o más familiares de primer grado con CM y/o CO sin alteración patogénica germinal identificada, tras un seguimiento medio de 6 años. Fueron pareados por edad y tiempo desde el diagnóstico con 174 mujeres con CM esporádico.

INTRODUCCIÓN

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de RLR (21,8% en el grupo familiar y 12,1% en el grupo control, $p=0,14$). Tampoco el OS, 59% en el grupo de CM hereditario versus 73% en el esporádico, $p=0,08$.

En 2005, el grupo de Kirova¹³⁰ publica el estudio realizado en 392 mujeres que habían padecido CM tratadas con CC y RT, presentando 131 de ellas historia familiar de CM y/o CO. El grupo control lo constituyeron 261 pacientes sin historia familiar que se parearon con los casos según la edad al diagnóstico y el año de tratamiento y se siguieron durante 161 meses. El objetivo principal fue analizar si el status mutacional influía en la tasa de RLR. Los resultados fueron los siguientes: 20,6% de las pacientes con antecedentes familiares presentaron mutación patogénica en los genes *BRCA1/2* (19 en *BRCA1* y 8 en *BRCA2*). Los CM en portadoras fueron con mayor frecuencia grado III ($p<0,0001$) y RH negativos ($p=0,005$). No se objetivaron diferencias en tasa de RLR entre casos y controles ($p=0,47$), ni entre portadores y no portadores con historia familiar (0,96), ni entre no portadores y controles ($p=0,10$). En el análisis multivariado, la edad fue el factor más importante predictor de recaída de CM ($p<0,001$).

La tasa de CMC fue superior en todos los pacientes con historia familiar: *BRCA1/2* vs control ($p=0,0034$) y portadores vs no portadores ($p=0,02$). La actualización de los datos de este estudio tras 13 años de seguimiento permiten seguir concluyendo que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de RLR entre portadores y no portadores y que la edad es un factor predictor de recaída local en pacientes con CM hereditario y no el status *BRCA*. Las principales limitaciones de este estudio son su pequeña n y su carácter retrospectivo¹³¹.

Pierce y cols¹²⁰ publicaron en 2006 los resultados de su estudio tras comparar la tasa de RLR en 160 mujeres con CM y mutación (123 *BRCA1*, 37 *BRCA2*) con la de 445 controles con CM esporádico, pareadas por edad y tiempo desde el diagnóstico 1:3.

INTRODUCCIÓN

El tiempo de seguimiento fue de 8,3 años para el primer grupo y 6,7 años para el segundo. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones. La incidencia de RLR a los 10 y 15 años del diagnóstico fue de 12 y 24 % en portadoras versus 9 y 17% en los controles, respectivamente (HR 1,37;p=0,19). El tiempo a la recaída fue 8,7 en portadoras y 4,7 años en esporádicos (p=0,01), localizándose con mayor frecuencia en cuadrantes diferentes al del tumor primario en el primer caso al contrario que sucede en los controles (60 vs 29%, p=0,04).

En cuanto a cirugía preventiva de reducción de riesgo ginecológica, en portadoras ooforectomizadas se evidenció una reducción no significativa en la tasa de RLR frente a no operadas (HR 0.55, p=0,44), pero al comparar entre portadoras y esporádicos sin ooforectomía, la tasa de RLR fue mayor en mutadas (HR 1.9, p=0,03). Para determinar si estos resultados más favorables en ooforectomizadas pudieran atribuirse a la positividad de los receptores estrogénicos se comparó el status RE en portadoras ooforectomizadas y portadoras no operadas, sin hallarse diferencias significativas (26% en el primer grupo vs 20% del segundo, p=0,43).

En este mismo estudio también se comparó la tasa de RLR y tamoxifeno. Se vio que el efecto del tratamiento hormonal fue independiente del status mutacional (p=0,52). La ingesta de Tamoxifeno se asoció a una disminución del 58% en la tasa RLR (HR 0,42, p=0,07) junto a una disminución del 63% en pacientes no ooforectomizadas (mutadas o no)(HR 0.37;p=0,06). Cuando el mismo análisis se realizó en la cohorte genética, se obtenía un descenso no significativo de RLR en mutadas que habían recibido tamoxifeno (a 5, 10 y 15 años: 0,0 y 22 % en portadoras con Tamoxifeno versus 5, 14, 25% en portadoras sin tamoxifeno, HR 0.29, p=0,22). Y al analizar el empleo de hormona en pacientes mutadas sin cirugía de prevención, La incidencia de RLR en portadoras ooforectomizadas no difirió de forma estadísticamente significativa con los controles (p=0,37).

INTRODUCCIÓN

Globalmente este estudio demuestra una tasa de RLR similar entre portadoras con CM,CC y RT versus no portadoras, un beneficio en el control tumoral en portadoras que reciben tratamiento hormonal. El largo tiempo hasta la recaída y la diferente localización con respecto al primario sugieren que las portadoras presentan segundos tumores ipsilaterales en lugar de RLR, algo ya observado en otras series; aunque el tamaño de la población de este estudio pueda ser pequeño para evidenciar diferencias estadísticamente significativas, parece existir asociación entre ooforectomía bilateral y tamoxifeno con un descenso en la tasa de recaída local, algo a lo que otros estudios ya hacían referencia. Las principales limitaciones de este estudio son su retrospectividad y el considerar la ooforectomía profiláctica como un procedimiento preventivo que ocurría al menos 3 meses antes de la recaída mamaria para evitar la inclusión de las pacientes en las que este procedimiento se realizaba como parte del tratamiento de su recidiva; si el intervalo considerado hubiera sido mayor, el efecto protector de la ooforectomía hubiera sido más pronunciado.

Brekelmans y cols¹²¹ compararon 639 mujeres con CM e historia familiar de CM/CO (223 portadoras de mutación *BRCA1*, 103 de mutación *BRCA2* y 311 con resultado no informativo) con 759 casos de CM esporádico, pareándolos por edad y año de diagnóstico. No objetivó diferencias en la tasa de RLR tras CC y posterior RT adyuvante, aunque el número de recaídas locales fue pequeño, principalmente en el grupo de casos (tres RLR en pacientes portadoras *BRCA2*, ocho RLR en el grupo *BRCA1* y dieciséis RLR en el grupo de no informativas). Tampoco hubo diferencias en supervivencia CM específica, ni siquiera al estratificar casos y controles en función de la afectación ganglionar, pero tanto el estadio tumoral como el haber recibido quimioterapia adyuvante, el grado histológico, el status de los receptores hormonales y la realización de salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) resultaron factores pronósticos significativos para supervivencia CM específica en el grupo de CM hereditario. En este estudio no se ha analizado el papel que el tamoxifeno o la SOBP tuvieron sobre la RLR.

INTRODUCCIÓN

En 2009 un grupo italiano¹³² estudió a 54 mujeres con CM asociado a mutaciones *BRCA* tratadas con CC y RT que fueron pareadas por edad al diagnóstico, tiempo desde la cirugía y tamaño del tumor (pT1a/b vs pT1c vs pT2 vs pT3) con 162 mujeres con CM esporádico que habían sido operadas entre Febrero 1994 y Octubre 2007. El endpoint primario fue la incidencia acumulada de RLR y CMC durante un período de seguimiento en ambos grupos de 4 años. Veintiséis mujeres presentaron mutación *BRCA1* y 28 en *BRCA2*. La edad media de diagnóstico (36 años en portadoras y 37 en controles), el tamaño del mismo: 1,8 cm y 1,9 cm, respectivamente) y la afectación ganglionar (43% en los casos y 40% en los controles, $p=0.69$) no difirieron significativamente entre ambos grupos, tal y como otros estudios han descrito en la literatura. Los tumores en portadoras tuvieron un grado histológico más alto ($p=0,04$), mayor porcentaje de RH negativos (43% vs 20%, $p<0,01$) y mayor proporción de CDI (76% vs 85%) y de CLI (11% vs 4%, $p=0,04$). Ello explica que el 73% de las mujeres *BRCA* recibieran QT adyuvante frente al 55% de esporádicos, y el 63% HT frente al 76% de los controles. La incidencia acumulada a los 5 y 10 años de RLR fue del 15 y 27% en portadoras vs 4% constante en controles (HR 3,9; 95% CI 1,1-13,8%, $p=0,03$). El tiempo medio hasta la RLR fue de 54 meses en el primer grupo y 27 meses en el segundo, siendo todas las histologías tumores invasivos como los primarios. El 3,9% de los casos y el 5% de los controles presentaron metástasis a distancia. Ni estos datos ni los de recaída ipsilateral se modificaron al estratificarse por tipo de mutación (*BRCA 1/2*) ni al eliminar pacientes con SOBP ($n=11$). La principal limitación de este estudio es el bajo número de pacientes incluidos y en consecuencia el bajo número de eventos observados (6 recaídas ipsilaterales en portadoras y 4 en controles), así como el corto período de seguimiento (4 años en ambos grupos).

En 2014 se publica el estudio de Nilsson y cols¹³³, realizado en 162 mujeres con CM infiltrante, 45 de las cuales se intervinieron con CC frente a 118 operadas con MRM.

INTRODUCCIÓN

Las primeras se asociaron con un mayor riesgo de RLR en el análisis univariado y en el multivariado, ajustado por tamaño tumoral, estadio y empleo de quimioterapia adyuvante. Las pacientes operadas mediante MRM recayeron en los primeros cinco años, mientras que las que fueron intervenidas mediante CC tuvieron una tasa de RLR elevada incluso tras los cinco primeros años. En las primeras, la mediana de tiempo a la RLR fue de 8,8 años y en el segundo grupo de 6 años.

La incidencia acumulada de RLR en las pacientes intervenidas de forma conservadora fue de 15, 25 y 32 % respectivamente a los 5, 10 y 15 años. Por el contrario, no hubo diferencias significativas entre CC y MRM en cuando a SG, muerte por CM o recaída a distancia. En la tabla 10 se ofrece un resumen de los resultados de los principales estudios anteriormente comentados referentes a la RLR en pacientes con CM y mutación *BRCA*.

INTRODUCCIÓN

Tabla 10. Riesgo de recaída ipsilateral en pacientes con CM y mutación *BRCA*

Autor	Periodo	n <i>BRCA</i> 1 / 2	n controles	Seg. (años)	RLR a 10 años (%)		p
					<i>BRCA</i>	Controles	
Robson y cols ¹²⁶	1980-1995	28	277	9,7	22	6,9	0,25
Haffty y cols ¹²⁷	1975-1988	22	105	12,7	49	21	0,007
Robson y cols ¹²⁸	1992-2003	87	-	6,3	13,6	-	-
Seynaeve y cols ¹²⁹	1980-1995	26 <i>BRCA</i> 61 NI	174	6,1	21,8	12,1	0,14
Kirova y cols ¹³⁰	1981-2000	27 <i>BRCA</i> 104NI	261	8,8	24	19	0,47
Pierce y cols ¹²⁰	1980-1997	160	445	8,3	12,7	9	0,19
Brekelmans y cols ¹²¹	1980-2004	260 <i>BRCA</i> 238 NI	759	4,3	12/17	12	0,6
Garcia-Etienne y cols ¹³²	1994-2007	54	162	4	27	4	0,03
Kirova y cols ¹³¹	1981-2000	29 <i>BRCA</i> 107NI	271	13,4	36	33	0,43
Pierce y cols ¹²³		655 (302CC 353M)		8,2 (CC) 8,9 (M)	A 15 años: 23,5 (CC) vs 5,5 (M)		<0,0001
Nilsson y cols ¹³³	1975-2011	162 (45CC 117M)		14,9 (CC) 12,1 (M)	25	9	HR 4,0

Seg: seguimiento; n: tamaño muestral; cols. colaboradores; NI: no informativo; RLR: recaída locorregional; p: p-valor; CC: cirugía conservadora; M: mastectomía

En cuanto a la *protección que la salpingooforectomía ofrece sobre la RLR*, en el estudio de Pierce de 2006¹²⁰ se evidenció una reducción no significativa en la tasa de RLR frente a no ooforectomizadas (HR 0,55; p=0,44), pero al comparar entre portadoras y esporádicas sin ooforectomía, la tasa de RLR fue mayor en mutadas (HR 1,9; p=0,03).

INTRODUCCIÓN

Para determinar si estos resultados más favorables en ooforectomizadas pudieran atribuirse a la positividad de los receptores estrogénicos, se comparó el status RE en portadoras ooforectomizadas y portadoras no operadas, no encontrándose diferencias significativas (26% en el primer grupo vs 20% del segundo, $p=0,43$).

En este mismo estudio se analizó el *papel de la hormonoterapia sobre la RLR* objetivándose que el efecto del tratamiento hormonal fue independiente del status mutacional ($p=0,52$). La ingesta de Tamoxifeno se asoció a una disminución del 58% en la tasa RLR (HR 0,42, $P=0,07$) junto a una disminución del 63% en pacientes no ooforectomizadas (mutadas o no)(HR 0,37; $P=0,06$). Cuando el mismo análisis se realizó en la cohorte genética, se obtenía un descenso no significativo de RLR en mutadas que habían recibido tamoxifeno (a 5, 10 y 15 años: 0,0 y 22 % en portadoras con Tamoxifeno versus 5, 14, 25% en portadoras sin tamoxifeno, HR 0,29, $p=0,22$). Y al analizar el empleo de hormona en pacientes mutadas sin cirugía de prevención. La incidencia de RLR en portadoras ooforectomizadas no difirió de forma estadísticamente significativa con los controles ($p=0,37$). Aunque el tamaño de la población de este estudio pueda ser pequeño para evidenciar diferencias estadísticamente significativas, parece que existe asociación entre ooforectomía bilateral y tamoxifeno con un descenso en la tasa de RLR, algo a lo que otros estudios ya hacían referencia.

1.3. Asesoramiento genético en cáncer de mama

1.3.1. Definición de consejo genético

La American Society of Human Genetics lo define como un proceso de comunicación que trata con los problemas asociados al riesgo de aparición de una enfermedad genética en una familia y que requiere la participación de varios profesionales formados en este campo para ayudarles a comprender los la enfermedad, asimilar la posibilidad de herencia y transmisión, entender las opciones de prevención en caso de ser portador y elegir la más apropiada¹³⁴.

1.3.2. Fases del asesoramiento genético

1.3.2.1. Historia personal y familiar

El último consenso publicado de la sociedad americana de oncología clínica (ASCO) recomienda ofrecer un test genético cuando: El individuo tiene una historia personal o familiar sugestiva de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer, se pueden interpretar los resultados del estudio genético y los resultados del estudio genético ayudarán en el diagnóstico o influirán en el manejo médico o quirúrgico del individuo o de sus familiares a riesgo¹³⁵.

El primer paso para valorar el riesgo de cáncer consiste en la recogida de la historia médica y familiar. Se pregunta por la edad de cada individuo, cirugías previas, historia de tumores malignos y benignos, edad al diagnóstico, histología de cada tumor, tratamiento recibido, extendiendo el análisis a familiares de primer, segundo y tercer grado. La interpretación del árbol genealógico es clave para clasificar a las familias en bajo, moderado y alto riesgo de padecer un síndrome de predisposición hereditaria. El estudio genético nos dará la confirmación de la sospecha clínica y nos permitirá distinguir a aquellos individuos portadores de la mutación genética familiar de aquellos que no lo sean.

1.3.2.2. Criterios de selección para realizar estudio genético en el SCMOH

El estudio genético de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* está justificado en aquellas familias que cumplan al menos uno de los siguientes criterios¹³⁶:

- **Mutación conocida *BRCA* en línea germinal en un familiar o a nivel somático en una paciente**
- **Familias con un único caso de CM:**
 - CM diagnosticado antes de los 30 años, o
 - CM primario bilateral antes de los 40 años (uno de los tumores), o
 - Un CM y un CO en la misma paciente, o
 - CM triple negativo a edad ≤ 50 años, con o sin historia familiar, o
 - CO epitelial de alto grado (o trompa o primario peritoneal) no mucinoso, con o sin historia familiar
- **Familias con dos casos en familiares de primer grado**
 - Dos casos de CM o CM bilateral, al menos uno diagnosticado antes de los 50 años, o
 - Dos o más casos de CO (independientemente de la edad), o
 - Un CM y un CO en dos familiares (independientemente de la edad), o
 - Un caso de CM en varón con historia familiar de CM/CO
- **Familias con tres o más casos afectados por CM, al menos dos en familiares de primer grado**

Para seleccionar el primer miembro de la familia en el que realizar el estudio genético (**caso índice**) se debe priorizar según los siguientes criterios: mujer diagnosticada de CO; mujer diagnosticada a una edad más precoz; mujer diagnosticada con CM bilateral, hombre diagnosticado con CM. Previa a la extracción de ADN se firmará el respectivo consentimiento informado.

1.3.2.3. Estudio genético y resultado

El **estudio genético** consiste en el análisis de mutaciones de tipo germinal en los genes responsables del síndrome hereditario del que cumple los criterios el sujeto de estudio, y que, en nuestro caso, está ligado a la aparición de un cáncer. Nos podemos encontrar ante las siguientes situaciones:

- i. **Mutación patogénica** en la primera persona estudiada en la familia (**caso índice**). Son alteraciones que afectan a la funcionalidad de la proteína codificada por el gen estudiado, como ya se ha explicado en el apartado 1.2.3. Ello explica la agregación familiar de cáncer y permite ofrecer un estudio familiar de la alteración detectada al resto de familiares con el objeto de identificar aquéllos con un riesgo verdadero de desarrollar el síndrome.

- ii. **Resultado no informativo** en la primera persona estudiada en la familia (**caso índice**). Hasta en un 75-80% de las familias que cumplen criterios sugestivos de una predisposición hereditaria al CMOH no es posible identificar la mutación responsable en los genes *BRCA1/2*, lo que implica que el resultado genético sea indeterminado o no informativo. En familias con muchos casos afectos, probablemente existen genes de baja penetrancia cuya agregabilidad ocasionan la aparición del tumor. También se engloban en este apartado las denominadas **Variante de Efecto Clínico Desconocido** o **Significado Incierto**, que son alteraciones de las que se desconoce su significado patológico. El riesgo de cáncer es el mismo que el valorado previo al estudio genético pero se puede recomendar el estudio del resto de miembros de la familia con fines de investigación de cara a clasificar este tipo de variantes¹³⁷.

- iii. **Estudio familiar** en una persona sana a riesgo. En el caso de que se haya identificado una mutación patogénica en la familia se puede ofrecer al resto de familiares un estudio directo de dicha alteración para identificar a los individuos portadores (resultado positivo) y no portadores (verdadero negativo; riesgo poblacional) y ofrecerles las correspondientes medidas preventivas.

1.4. Medidas profilácticas y terapéuticas en pacientes con mutación BRCA

Son varias las estrategias preventivas que se pueden llevar a cabo en portadoras de mutación:

1.4.1. Estrategias de prevención primaria

Entre las estrategias de prevención primaria figuran: cambios en el estilo de vida, quimioprevención y cirugías reductoras de riesgo como la mastectomía bilateral profiláctica y la salpingooforectomía bilateral profiláctica.

1.4.1.1. Cambios en el estilo de vida

La actividad física y un peso normal durante la menarquia, junto a un bajo peso a la edad de 21 años, se han asociado con un retraso en la edad de diagnóstico en portadoras de mutación. La pérdida de peso en mujeres obesas entre los 21 y 30 años puede reducir el riesgo de CM en esta población¹³⁸. El consumo de alcohol no parece aumentar el riesgo de CM en portadoras de mutación en *BRCA*. No obstante, se requiere más investigación mediante estudios prospectivos que analicen estos factores.

1.4.1.2. Cirugías de reducción de riesgo

1.4.1.2.1. Mastectomía bilateral profiláctica (MBP)

Aquellas mujeres portadoras de una mutación en línea germinal en los genes *BRCA1* o *BRCA2* tienen un riesgo de padecer CM a lo largo de la vida que oscila entre 60-70%. Varios estudios han demostrado que la cirugía preventiva mediante MBP disminuye dicho riesgo a un 10%. Dos estudios de cohortes retrospectivos basados en historias clínicas de mujeres sanas con un riesgo alto y moderado de padecer CM de la Clínica Mayo objetivaron que la MBP se asocia con una disminución de riesgo de CM del 89-100%¹³⁹.

Posteriormente un grupo holandés publicó un estudio de cohortes que era el primero de carácter prospectivo realizado en 139 mujeres sanas portadoras de mutación en *BRCA*. 77 de estas mujeres optaron por cirugía y 63 por seguimiento. Tras un seguimiento medio de tres años no se identificó ningún CM en el primer grupo, frente al diagnóstico de 8 CM en el segundo grupo ($p=0,003$, 95%CI, 0-0,36). En el año 2004 se publicaron los resultados del estudio PROSE (Prevention and Observation of Surgical Endpoints Study Group) que confirmó los hallazgos anteriores¹⁴⁰.

Por otra parte, en mujeres ya diagnosticadas de CM, intervenidas mediante CC y en las que se conoce posteriormente que son portadoras de mutación *BRCA*, se plantea realizar mastectomía contralateral dado el riesgo que presentan de tener un CM en la otra mama, tal y como se ha expuesto en el apartado 1.2.7. Las figuras 16 y 17 ilustran el resultado estético de dichas cirugías.



Figura 16. Cirugía conservadora de mama derecha. Adenomastectomía profiláctica de mama izquierda.



Figura 17. Adenomastectomía profiláctica mama izquierda (contralateral a la afecta).

1.4.1.2.2. Salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOBP)

La **SOBP** bilateral consiste en la extirpación de ambos ovarios y ambas trompas de Falopio de forma preventiva en pacientes portadoras de mutación *BRCA* (Figura 18). Se han realizado dos estudios que han validado la recomendación de la ooforectomía en las pacientes que presentan mutación *BRCA1* o *BRCA2*. Rebbeck y cols¹⁴¹ realizaron un seguimiento a 259 mujeres sanas con mutación *BRCA* en las que se realizó SOBP. En el momento del procedimiento se detectaron 6 (2,3%) casos de CO estadio I, y durante el seguimiento se detectaron dos casos de cáncer peritoneal primario a los 3,8 y 8,6 años. En el grupo control se diagnosticaron 58 mujeres con CO con una mediana de seguimiento de 9 años. La reducción del riesgo de CO entre las mujeres en las que se realizó ooforectomía fue de 96% y el riesgo de CM se redujo un 53%.

En el otro estudio, Kauff y cols¹⁴² publicaron en 2002 los resultados del estudio que realizaron en 170 mujeres portadoras de mutación *BRCA 1 / 2* evidenciando que la SOBP se asoció con una reducción del 75% del riesgo de CM y ginecológico (HR 0,25; 95%CI, 0,08 – 0,74). Estos datos fueron confirmados en un posterior análisis de diez estudios, 1999-2007, realizado por Rebbeck y cols¹⁴³.

Además, se ha demostrado que la MBP y la SOBP tienen impacto sobre supervivencia y mortalidad en pacientes sanas con mutación *BRCA*. Esto se evidenció en un estudio prospectivo, multicéntrico, que analizó a 2.482 mujeres con mutación *BRCA1* o *BRCA2* entre 1974 y 2008. No se diagnosticó ningún CM en las 247 mujeres que realizaron MBP frente a 98 CM diagnosticados en 1.372 mujeres que eligieron realizar seguimiento.

INTRODUCCIÓN

Las mujeres que realizaron SOBP tuvieron un menor riesgo de CO, tanto con CM previo (6% vs 1%, respectivamente; HR 0,14; 95% CI 0,04-0,59) , como sin él (6% vs 2%; HR, 0.28 ;95% CI, 0,12-0,69), junto a un menor riesgo de padecer CM, tanto en portadoras de mutación *BRCA1* (20% vs 14%; HR, 0,63 ; 95% CI, 0,41-0,96) como en portadoras de mutación *BRCA2* (23% vs 7%; HR, 0,36; 95% CI, 0,16-0,82). Realizar SOBP se asoció con una tasa menor de mortalidad por cualquier causa (10% vs 3%; HR, 0,40; 95% CI, 0,26-0,61), menor tasa de mortalidad CM-específica (6% vs 2%; HR, 0,44; 95% CI, 0,26-0,76) y menor tasa de mortalidad CO-específica. (3% vs 0.4%; HR, 0,21; 95% CI, 0,06-0,80)¹⁴⁴.

La edad a la que se recomienda la SOBP no se puede generalizar dado que depende de los antecedentes familiares que tenga el individuo (tipo de tumor y edad de diagnóstico en sus predecesores) pero existen estudios que han evidenciado que mujeres con mutación en *BRCA1* tienen un riesgo del 11-21% a los 50 años, aumentando progresivamente desde los 40 años, por lo que es recomendable plantear la cirugía entre los 35-40 años , informando de los principales efectos secundarios como sofocos, disminución de la libido, riesgo de osteoporosis y eventos cardiovasculares, mientras que portadoras de mutación en *BRCA2* tienen una probabilidad del 2-3% pero en ellas la edad de diagnóstico suele ser la misma que en los casos esporádicos¹⁴⁵.

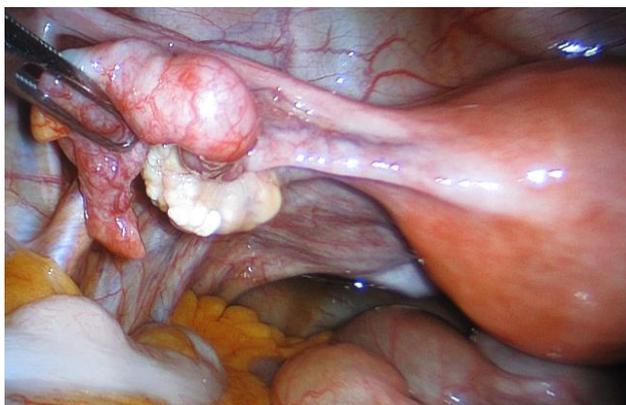


Figura 18. Salpingooforectomía profiláctica vía laparoscópica en paciente portadora de mutación *BRCA*.

1.4.1.3. Quimioprevención

Otra forma de **prevención primaria** es la quimioprevención. Consiste en utilizar fármacos para prevenir la aparición de una enfermedad tumoral. En el CM el Tamoxifeno demostró una reducción de riesgo del 49% de padecer cáncer en mujeres con alta carga familiar¹⁴⁶. El análisis de subgrupos del ensayo NSABP-1 mostró una reducción no significativa del riesgo entre las portadoras de mutaciones en *BRCA2* (HR 0,38, 95%CI: 0,06-1,56), pero no en portadoras *BRCA1* (HR 1,67; 95%CI: 0,32-10,70)¹⁴⁷. En mujeres ya diagnosticadas de un CM, Narod y cols¹⁴⁸ objetivaron una disminución de riesgo de CMC tanto en portadoras *BRCA1* (HR 0,38, 95%CI: 0,19-0,74) como en *BRCA2* (HR 0,63, 95%CI: 0,20-1,50) que alcanzó una disminución del 75% de dicho riesgo cuando recibieron el tratamiento entre 2-4 años. Por otra parte, es un fármaco no exento de efectos secundarios como el riesgo de cáncer de endometrio y trombosis venosas.

Hay estudios en marcha con inhibidores de aromatasas en este mismo grupo de mujeres pero no hay datos de peso para recomendar en la actualidad dichos fármacos porque el tamaño muestral en todos estos estudios era pequeño. En cuanto al CO, los ACHO se han asociado con un efecto protector contra dicho tumor en portadoras. Dos grandes estudios multicéntricos reportaron reducción de riesgo entre 33-38%, alcanzando la máxima protección a los cinco años. No obstante, no podemos recomendar su uso habitual con este fin porque no está claro su papel con respecto al CM^{149,150}.

La **prevención secundaria** consiste en la detección tumoral en un estadio temprano que pueda ser curable. En 1997 se publicaron las primeras recomendaciones para el seguimiento de mujeres portadoras de mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, basadas en la opinión de expertos, que posteriormente han compartido otros grupos de EEUU y Europa y que incluyen:

a) Autoexploración mamaria mensual a partir de los 18 años; b) Exploración clínica mamaria cada 6 meses a partir de los 20-25 años; c) Mamografía anual a partir de los 25 años, y d) Exploración ginecológica, ecografía transvaginal y determinación del marcador tumoral CA 125 cada 6-12 meses, a partir de los 25-30 años^{151,152}. Posteriormente se han realizado estudios que han evaluado la eficacia de estas estrategias y se han añadido al cribado del CM en mujeres portadoras de mutación *BRCA* la realización de RMN mamaria anual, ya que su sensibilidad en detección de CM es superior a la de la mamografía (71-93% vs 33-50%, respectivamente). La combinación de RMN y mamografía permite una sensibilidad del 80-100%¹⁵³.

1.5. Unidades de Consejo Genético en Cáncer en la Comunidad Valenciana

El Consejo Genético en la Comunidad Valenciana se desarrolla en el contexto de un programa organizado a través de un equipo multidisciplinar, con garantía de accesibilidad, equidad y continuidad asistencial, bajo el amparo del Plan Oncológico y de Cáncer Hereditario de la Conselleria de Sanitat.

Las Unidades de Consejo Genético en Cáncer (UCGC) se consideran unidades de gestión clínica dentro de los servicios de oncología médica de los siguientes hospitales: UCGC Hospital General de Elche, UCGC Hospital Provincial de Castellón, UCGC Hospital La Fé de Valencia, UCGC Hospital Clínico de Valencia, UCGC Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Estas Unidades atienden a toda la población según la sectorización establecida para cada departamento de salud y actúan a la vez como puntos de referencia.

INTRODUCCIÓN

En cuanto al tema que nos ocupa, la guía de las UCGC de la Comunidad Valenciana orienta a cerca de la prevención primaria en mujeres portadoras de mutación *BRCA* mediante la realización de mastectomía o adenomastectomía bilateral profiláctica en sanas y de la mama contralateral en afectas de CM, pero no se ha llegado a un consenso en cuanto a la mama operada e irradiada. En primer lugar porque los estudios son contradictorios y en segundo lugar porque el resultado estético tras intervenir una mama irradiada puede no ser bueno y se asocia a una mayor tasa de complicaciones. Debido a ello, se planteó el análisis de la tasa de RLR que estas pacientes han presentado en las cinco UCGC y que es el motivo del presente estudio.

2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Como se ha expuesto anteriormente, la realización de cirugía profiláctica de la mama intervenida e irradiada en pacientes portadoras de mutación BRCA que han sido diagnosticadas CM y operadas mediante CC es un tema controvertido. En múltiples estudios se ha intentado determinar la tasa de RLR en estas pacientes y el tiempo a la recaída. Mientras que algunos de ellos abogan por un mayor riesgo de RLR en estas mujeres, otros asumen que es comparable a la de aquéllas con CM y cirugía local no portadoras de mutación sin historia familiar (CM esporádico). Actualmente no existe un acuerdo establecido sobre el tipo de cirugía a realizar sobre esa mama en estas mujeres.

La **Hipótesis** del presente estudio es que la tasa de RLR es superior en pacientes con CM intervenidas de forma conservadora que son portadoras de mutación patogénica en *BRCA* al compararlas con pacientes con CM esporádico pertenecientes a un grupo control, estando ambos pareados por características basales clínicas de las pacientes y características histopatológicas tumorales.

Para la evaluación de esta hipótesis se plantea un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, multicéntrico que analice la tasa de RLR en pacientes portadoras de mutación que padecieron CM intervenido mediante CC y posteriormente tratadas con radioterapia +/- tratamiento sistémico adyuvante de las cinco UCGC de la Comunidad Valenciana (Hospital General de Castellón, Hospital General de Elche, Hospital La Fé de Valencia, Hospital Clínico de Valencia y Fundación Instituto Valenciano de Oncología). Esta cohorte se compara con un grupo control de pacientes con CM esporádico sin historia familiar operadas mediante cirugía conservadora y tratadas posteriormente con radioterapia +/- quimioterapia +/- hormonoterapia.

2.1.1. Objetivos principales

Para demostrar esta hipótesis se han planteado los siguientes **objetivos principales**:

2.1.1.1. Analizar la tasa de RLR y las características de la misma en las pacientes con CM intervenidas mediante CC, cuyo estudio mutacional y seguimiento se ha realizado en las cinco UCGC de la Comunidad Valenciana (Hospital La Fé, Hospital Clínico, Hospital de Elche, Hospital de Castellón, IVO) por cumplir criterios de Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario y que ha resultado ser portadoras de mutación patogénica en BRCA.

2.1.1.2. Comparar dicha tasa de RLR y las características de la misma con un grupo control de pacientes que han padecido CM esporádico intervenidas de forma conservadora, sin historia familiar de CM ni CO y que se han pareado con el grupo anterior atendiendo a variables como la edad, el tipo de cirugía, el estadio patológico, el status de receptores hormonales, el status de her2 y la mediana de tiempo desde la cirugía.

2.1.1.3. Evaluar las características clínico-patológicas que predispongan a padecer recurrencia locorregional ipsilateral tumoral en estas pacientes portadoras de mutación BRCA, y compararlas con el grupo control.

2.1.1.4. Evaluar el seguimiento de ambas poblaciones en cuanto a mortalidad, supervivencia libre de recaída y supervivencia libre de recaída local.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño

Se trata de un estudio de cohortes, retrospectivo, observacional y multicéntrico de mujeres con CM intervenidas mediante CC.

3.2. Pacientes

Las cohortes se han definido en función de la presencia o no de mutación patogénica en los genes *BRCA 1/2* en línea germinal.

Se han considerado en primer lugar dos cohortes:

La **cohorte 1** está integrada por mujeres con CM diagnosticado antes de 2010 a las que se ha realizado un estudio genético por cumplir la familia criterios de SCMOH, que ha revelado presencia de mutación patogénica en *BRCA1* o *BRCA2*. Dicho estudio se ha realizado entre 2005 y 2014 en una de las cinco Unidades de Consejo Genético pertenecientes al Programa de Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana, entre los que se encuentran: Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Clínico Universitario La Fe de Valencia, Hospital General de Castellón, Hospital General Universitario de Elche, Fundación Instituto Valenciano de Oncología(FIVO). Entre estas mujeres se ha seleccionado aquellas intervenidas mediante cirugía conservadora.

La **cohorte 2** está formada por pacientes con CM esporádico que no presentan los requisitos para la realización del test genético dado que no presentan historia familiar de cáncer ni cumplen los criterios establecidos por la Conselleria de Sanitat de SCMOH, que han padecido CM antes del año 2010 y que han sido tratadas en FIVO entre 2005 y 2010.

Estas pacientes han sido diagnosticadas y tratadas de su CM en FIVO dado que se asume que la cirugía y el tratamiento adyuvante radioterápico y/o sistémico posterior habrá sido el mismo o muy similar en todos los hospitales.

3.3. Criterios de inclusión

- Mujeres diagnosticadas de CM antes de 2010 en una de las cinco Unidades de Consejo Genético de la Comunidad Valenciana.
- Intervenidas mediante cirugía conservadora con márgenes quirúrgicos libres.
- Cohorte A: mujeres con CM e historia familiar de CM y/o CO y que sean portadoras de mutación patogénica en *BRCA 1 / 2* que resulte en una proteína truncada y se considere mutación deletérea.
- Cohorte B: mujeres con CM sin historia familiar de CM ni CO.

3.4. Criterios de exclusión

- Mujeres diagnosticadas de CM e intervenidas mediante cirugía radical.
- Portadoras de Variantes de Efecto Desconocido o resultado no informativo.

3.5. Periodo de estudio

Las pacientes deben haber sido intervenidas de su CM antes de 01/01/2010 para tener un seguimiento mínimo de 5 años, y el diagnóstico genético de la cohorte A debe haberse realizado en el periodo de tiempo comprendido desde la apertura de los centros de Consejo Genético de la Comunidad Valenciana (2005) hasta 2010.

3.6. Selección de pacientes

3.6.1. Selección de casos

Las pacientes de la cohorte A se han seleccionado a partir del programa denominado CONGENIA al que están suscritas las cinco UCGC de la Comunidad Valenciana. Los criterios de búsqueda han sido: portadoras de mutación patogénica *BRCA 1/2* y cirugía conservadora de la mama.

De esta forma se han seleccionado 40 pacientes del Hospital Clínico de Valencia, 34 pacientes del Hospital La Fe de Valencia, 12 pacientes del Hospital General de Castellón, 42 pacientes del Hospital General de Elche y 45 pacientes de FIVO.

3.6.2. Selección de controles

Las pacientes de la cohorte B se han seleccionado íntegramente de la base de datos de CM del Hospital FIVO en la que se registran los pacientes desde el año 2005 asumiendo que el tratamiento adyuvante sistémico y la RT adyuvante aplicada sigue los mismos criterios de indicación y posología en todos los hospitales. Las RT adyuvante se ha administrado mediante dos campos tangenciales opuestos con una media de dosis total de 50 Gy. En pacientes menores de 50 años se administró sobre lecho tumoral un boost de 10.15 Gy empleando campos de electrones o braquiterapia.

Los criterios de búsqueda han sido: CM, CC, ausencia de historia familiar de CM y/o CO. Ello nos ha permitido seleccionar 813 pacientes sin historia familiar de CM, con el mismo periodo de seguimiento, intervenidas antes de 01/01/2010 mediante CC con márgenes quirúrgicos libres y tratadas posteriormente con RT.

Entre el grupo control se han seleccionado 332 pacientes para realizar el pareado con los casos por las siguientes variables: her2, estadio clínico T (tamaño tumoral), estadio clínico N (afectación ganglionar).

3.7. Análisis de ADN

Las mutaciones en *BRCA* fueron identificadas mediante secuenciación completa de la región codificante a partir de ADN extraído de leucocitos de sangre periférica y confirmada mediante reacciones de secuenciación independientes.

3.8. Recogida de datos

Para la recogida de datos se ha diseñado una tabla Access que ha incluido información de cada una de las pacientes candidatas, tanto de la cohorte 1 como de la cohorte 2.

Se han recogido las características clínicas de la paciente en el momento del diagnóstico del tumor primario y de la RLR.

Las variables recogidas en el diagnóstico de CM han sido: edad de diagnóstico, status menopáusico, edad a la recaída, historia familiar, criterio por el que se ha realizado el estudio genético, características clínicas del tumor (localización tumoral al diagnóstico, estadio clínico al diagnóstico, localización tumoral a la recaída, estadio clínico a la recaída) y anatomo-patológicas (histología tumoral, estadio TNM, grado, Ki67, status de los RH, sobreexpresión o no de her2, presencia de infiltración linfovascular), así como tratamientos recibidos (quimioterapia neoadyuvante/adyuvante, hormonoterapia, radioterapia seguida o no de boost de electrones o braquiterapia, ooforectomía profiláctica, cirugía profiláctica de la mama contralateral).

En cuanto a la recaída, se ha recogido si ha sido única o múltiple, si ha sido local, contralateral o a distancia y las características clínicas así como anatomopatológicas de la RLR (histología, grado, Ki67, status de los receptores hormonales, status del her2), primer tratamiento recibido a la recaída (cirugía, quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia) y situación del paciente en el último control.

3.9. Variables

3.9.1. Variables analizadas en el diagnóstico del tumor primario:

- Variables cuantitativas discretas: edad de diagnóstico del tumor de mama primario, fecha de diagnóstico de dicho tumor, fecha de cirugía, grado histológico, Ki67, fecha del último control, fecha éxitus.
- Variables cualitativas ordinales: estadio tumoral clínico y patológico, estadio ganglionar clínico y patológico.
- Variables cualitativas nominales: status *BRCA*, cirugía de reducción de riesgo de mama, criterio de remisión a la UCGC, status menopausia, localización del tumor (mama y cuadrante), anatomía patológica, status de receptores hormonales y status her2. Esquema de QT y HT neoadyuvante y adyuvante recibida, campo mamario sobre el que se administró la RT.
- Variables dicotómicas: salpingooforectomía bilateral profiláctica, componente in situ asociado al tumor, presencia de infiltración linfovascular, quimioterapia neoadyuvante, hormonoterapia neoadyuvante, respuesta completa tumoral, resto de tumor in situ, quimioterapia adyuvante, hormonoterapia o radioterapia adyuvante.

3.9.2. Variables analizadas en el diagnóstico de recaída tumoral:

- Variables cuantitativas discretas: fecha de la primera recaída, fecha de la recaída local, fecha de la cirugía de la recaída, grado histológico de la recaída, índice de proliferación celular Ki67.
- Variables cualitativas nominales: Localización mamaria de la recaída local y fecha. Anatomía patológica, status de receptores hormonales y status her2, tratamiento de la recaída, tipo de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante recibida, así como de cirugía.

- Variables dicotómicas: componente in situ asociado al tumor, presencia de infiltración linfovascular, quimioterapia neoadyuvante, hormonoterapia neoadyuvante, respuesta completa tumoral, resto de tumor in situ, quimioterapia adyuvante, hormonoterapia o radioterapia adyuvante. Presencia de recaída durante la evolución, RLR, recaída contralateral.

3.10. Análisis estadístico

El análisis estadístico de esta tesis doctoral se ha realizado mediante el programa estadístico SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). En todos los contrastes se han considerado pruebas bilaterales y un nivel de significación del 5%.

En todos los análisis se ha llevado a cabo en primer lugar un análisis descriptivo de las variables de interés en el estudio, utilizando para ello tanto herramientas gráficas como analíticas. Para las variables cualitativas se han utilizado tablas de frecuencias, gráficos de sectores y gráficos de barras. Para las variables cuantitativas se han utilizado estimadores tanto de localización (medias como estimadores no robustos y medianas como estimadores robustos) como de dispersión (desviaciones típicas como estimadores no robustos y rangos intercuartílicos como estimadores robustos), así como histogramas y diagramas de cajas.

En la comparación de las diferentes características asociadas al CM primario diagnosticado de las pacientes según tipo de mutación (*BRCA1* frente a *BRCA2*) o según presencia de la mutación (mutadas frente a no mutadas) se ha seleccionando la prueba más adecuada según la naturaleza de la variable a comparar. Para las variables cualitativas se han utilizando tablas de contingencia con el estadístico chi-cuadrado de Pearson, utilizando el estadístico exacto de Fischer para variables dicotómicas.

Para las variables cuantitativas se han utilizado pruebas paramétricas t de Student de comparación de medias de dos muestras independientes en el caso de que la normalidad en ambos grupos fuese asumible, o pruebas no paramétricas de Mann-Whitney para comparación de dos muestras independientes. Para el análisis de la normalidad se han utilizado tanto pruebas gráficas (gráficos en papel probabilístico normal y diagramas de cajas) como numéricas (pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov).

Se ha llevado a cabo un análisis de la supervivencia global, tanto para las pacientes que presentan la mutación como para las que no la presentan. En ambos conjuntos de pacientes se ha estimado la supervivencia (junto con un intervalo de confianza al 95%) para diferentes horizontes temporales de interés dentro del periodo de seguimiento a partir de las curvas de supervivencia estimadas mediante el método de Kaplan-Meier. Tanto para las mutadas como para las no mutadas se han ajustado en primer lugar modelos de regresión de Cox univariantes para cada una de las características asociadas al cáncer de mama diagnosticado con el fin de determinar que variables estaban relacionadas significativamente con la supervivencia global, incluyendo además el tipo de mutación en el análisis de las pacientes que presentan este tipo de alteración. Para cada modelo se ofrece la estimación de la tasa de riesgos instantáneos (hazard ratio), un intervalo de confianza al 95% para dicha estimación y el p-valor asociado a su significatividad. A partir de aquellas variables significativas desde el punto de vista univariante para un nivel de significación del 10%, se ha construido un modelo multivariante utilizando una estrategia condicional hacia atrás con probabilidad de entrada y salida del 5%. En todos los contrastes se ha analizado la idoneidad de la hipótesis de riesgos proporcionales utilizando tanto pruebas gráficas como analíticas.

Del mismo modo se ha llevado a cabo un análisis de la supervivencia libre de recaída y de la supervivencia libre de recaída local, tanto para las pacientes mutadas como para las no mutadas. En ambos análisis se ha considerado como censura el fallecimiento del paciente sin experimentar estos eventos. Para ambos análisis se ha llevado a cabo el mismo procedimiento empleado en el análisis de la supervivencia global. En la comparación de las diferentes características asociadas al primer cáncer de mama diagnosticado de las pacientes mutadas frente a no mutadas se han detectado que ambos grupos de pacientes presentaban diferencias estadísticamente significativas para determinados factores relacionados con la supervivencia a determinados eventos de interés durante el seguimiento (global, libre de recaída o libre de recaída local). Para tratar de comparar el efecto aislado de la presencia de la mutación sobre cada uno de los eventos de interés se han utilizado dos estrategias de análisis: construcción de modelos multivariantes o realización de un análisis seleccionando aquellas pacientes no mutadas con valores similares a los observados sobre las mutadas. Ambos análisis se han llevado a cabo únicamente para el seguimiento durante los primeros 150 meses tras la cirugía conservadora asociada al primer cáncer de mama, ya que el seguimiento en el grupo de no mutadas era más reducido y únicamente podía compararse en este intervalo.

En la estrategia de construcción de modelos multivariantes se han considerado todas las pacientes mutadas y no mutadas en el análisis, estudiando que factores influían significativamente con la presencia de cada uno de los eventos de interés. A continuación se ha construido un modelo multivariante forzando la entrada en el modelo de la presencia o no de la mutación, y utilizando un esquema secuencial para la entrada del resto de factores. Finalmente se ha obtenido un modelo multivariante donde se tiene una estimación del efecto de la mutación controlado por el conjunto de variables que influyen sobre la supervivencia al evento de interés.

En la estrategia del análisis de muestras emparejadas se ha llevado a o en primer lugar una selección muestral aleatoria de aquellas pacientes mutadas con una misma distribución respecto al estadio clínico T, estadio clínico N y estado respecto al HER2 que las mutadas. Para este análisis hemos eliminado en primer lugar de las mutadas las pacientes para las que no tenían registrado el estadio clínico T o N (que representan un 4,0% del total). A continuación se ha llevado a cabo un procedimiento de emparejamiento (o matching) a nivel individual, seleccionando para cada paciente mutada una paciente no mutadas mediante un procedimiento aleatorio con los mismos valores de estas tres variables. Se han elegido estas tres variables al ser las que aparecían como estadísticamente significativas en la supervivencia libre de recaída local en los análisis aislados de las subpoblaciones. No se han introducido otras variables en el emparejamiento con el fin de permitir su viabilidad, aunque se ha controlado su posible efecto sobre el resultado final construyendo para cada evento modelos multivariantes de supervivencia.

3.11. Aspectos éticos

El protocolo del presente estudio fue aprobado por el comité ético de FISABIO y se permitió la exención de necesidad de consentimiento informado de las pacientes alegando el número de casos a estudio (Anexo VII).

4. RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

4.1. Análisis de los casos

4.1.1 Descripción de la muestra analizada.

En primer lugar vamos a describir las principales características y evolución de pacientes con mutación genética *BRCA1/2* diagnosticadas de CM y tratadas mediante CC en 5 centros integrados en el Programa de Cáncer Hereditario de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana antes del 01/01/2010. En concreto se han seleccionado 173 pacientes, de las cuales 12 (6,9%) fueron diagnosticadas en el Hospital de Castellón, 42 (24,3%) en el Hospital de Elche, 40 (23,1%) en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, 34 (19,7%) en el Hospital La Fe de Valencia y 45 (26,0%) en el Instituto Valenciano de Oncología.

La Figura 19 muestra la distribución de pacientes según el año en que fueron diagnosticadas por primera vez de CM. Las pacientes incluidas con diagnóstico más antiguo datan de 1987, únicamente 15 pacientes (8,7%) han sido diagnosticadas antes de 1995, 45 pacientes (26,0%) diagnosticadas entre 1995 y 1999, 45 pacientes (26,0%) diagnosticadas entre 2000 y 2004, siendo el grupo más numeroso con 68 pacientes (39,3%) las diagnosticadas entre 2005 y 2009.

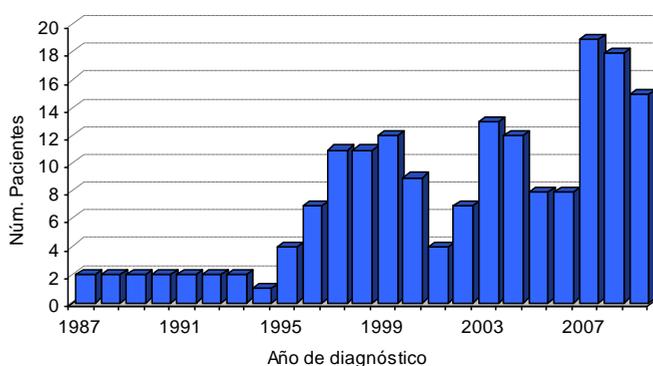


Figura 19. Distribución de pacientes portadoras de mutación *BRCA* según año de diagnóstico del CM primario.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

La Figura 20 muestra la distribución de las pacientes según el tipo de mutación *BRCA*, en la que podemos ver que 114 pacientes (65,9%) presentan una mutación en *BRCA1* y 59 pacientes (34,1%) presentan una mutación en *BRCA2*.

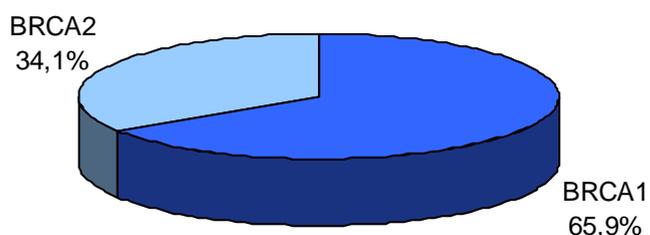


Figura 20. Distribución de pacientes según estado BRCA.

La Tabla 11 muestra los criterios que los clínicos siguieron para remitir a la UCG a las mujeres incluidas en el estudio, tanto para el total de pacientes como para cada uno de los dos grupos definidos por la alteración genética considerada.

Tabla 11. Criterios de remisión a las UCG en las pacientes incluidas en el estudio.

	Total	BRCA1	BRCA2
Total	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)
Criterio de remisión a UCG			
CM antes de los 30	4 (2,3%)	2 (1,8%)	2 (3,4%)
CM bilateral, uno antes de los 40	10 (5,8%)	9 (7,9%)	1 (1,7%)
CM bilateral y CM primer grado	6 (3,5%)	5 (4,4%)	1 (1,7%)
CM y CO misma paciente	8 (4,6%)	7 (6,1%)	1 (1,7%)
CM y CO familiar primer grado	28 (16,2%)	23 (20,2%)	5 (8,5%)
Dos CM, uno antes de los 50	48 (27,7%)	25 (21,9%)	23 (39,0%)
Tres CM, dos en primer grado	68 (39,3%)	42 (36,8%)	26 (44,1%)
Desconocido	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)

4.1.2 Descripción de las principales características del CM primario

4.1.2.1. Características clínicas asociadas al CM primario

La Tabla 12 ofrece un resumen de las características clínicas recogidas del CM primario, tanto para el total de pacientes con mutación incluidas en el estudio como para cada subgrupo.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 12. Características clínicas asociadas al CM primario de los casos.

	Total	BRCA1	BRCA2	p
	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
Edad al diagnóstico				0,152
Media (DT)	43,1 (9,50)	42,3 (8,94)	44,5 (10,43)	
Mediana (RI)	43 (35-49)	42 (35-48)	45 (36-51)	
<35 años	37 (21,4%)	26 (22,8%)	11 (18,6%)	
35-39	32 (18,5%)	21 (18,4%)	11 (18,6%)	
40-44	30 (17,3%)	24 (21,1%)	6 (10,2%)	
45-49	32 (18,5%)	18 (15,8%)	14 (23,7%)	
50-54	22 (12,7%)	14 (12,3%)	8 (13,6%)	
>=55 años	20 (11,6%)	11 (9,6%)	9 (15,3%)	
Status menopausia				0,317
Premenopáusica	119 (68,8%)	82 (71,9%)	37 (62,7%)	
Perimenopáusica	13 (7,5%)	9 (7,9%)	4 (6,8%)	
Postmenopáusica	41 (23,7%)	23 (20,2%)	18 (30,5%)	
Localización del tumor				0,190
Desconocido	26 (15,0%)	12 (10,5%)	14 (23,7%)	
Conocido				
Cuadrantes externos	116 (78,9%)	84 (82,4%)	32 (71,1%)	
LICS	16 (10,9%)	13 (12,7%)	3 (6,7%)	
CSE	75 (51,0%)	56 (54,9%)	19 (42,2%)	
LICE	6 (4,1%)	3 (2,9%)	3 (6,7%)	
CIE	19 (12,9%)	11 (11,8%)	7 (15,6%)	
Cuadrantes internos	30 (20,4%)	18 (17,6%)	12 (26,7%)	
LICI	7 (4,8%)	5 (4,9%)	2 (4,4%)	
CII	10 (6,8%)	5 (4,9%)	5 (11,1%)	
LICIN	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
CSI	13 (8,8%)	8 (7,8%)	5 (11,1%)	
Retroaxilar	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	
cT				0,688
Desconocido	6 (3,5%)	3 (2,6%)	3 (5,1%)	
Conocido				
T1-T2	160 (95,8%)	107 (96,4%)	53 (94,6%)	
T3-T4	7 (4,2%)	4 (3,6%)	3 (5,4%)	
cN				0,254
Desconocido	6 (3,5%)	3 (2,6%)	3 (5,1%)	
Conocido				
N0	126 (75,4%)	87 (78,4%)	39 (69,6%)	
>N0	41 (24,6%)	24 (21,6%)	17 (30,4%)	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

LICS: línea intercuadrática superior, CSE. Cuadrante superoexterno, LICE: línea intercuadrática externa, CIE. Cuadrante inferoexterno, LIC: línea intercuadrática interna, CII: cuadrante inferointerno, LICIN: línea intercuadrática inferior, CSI: cuadrante superointerno, cT: estadio tumoral clínico, cN: estadio ganglionar clínico.

4.1.2.1.1. Edad

En la Tabla 12 podemos ver que no existen diferencias significativas en la edad al diagnóstico entre las pacientes con ambos tipos de mutación ($p=0,152$), con una edad media al diagnóstico de 43,1 años y una edad mediana de 43 años. Se observa que 37 pacientes (21,4%) fueron diagnosticadas por primera vez de CM antes de los 35 años, frente a 20 pacientes (11,6%) con 55 o más años de edad. La Figura 21 muestra la distribución por edades de las pacientes con mutación analizadas, con valores entre los 24 y los 77 años.

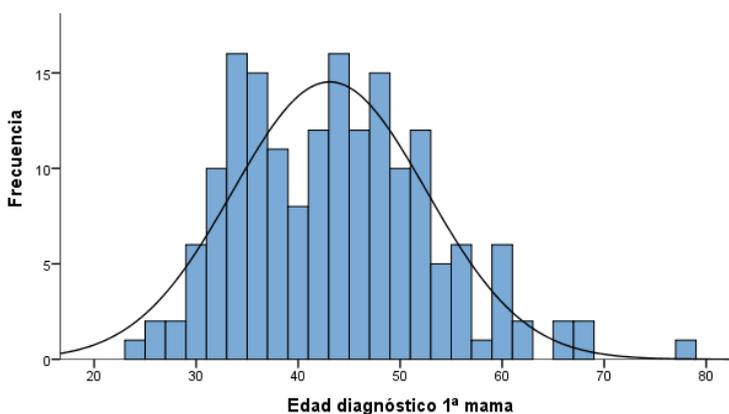


Figura 21. Distribución de pacientes según edad al diagnóstico del CM primario.

4.1.2.1.2. Estado hormonal

Hemos clasificado el estado hormonal de las pacientes en tres grupos considerando menopáusicas a aquellas sin menstruación durante un año, con valores de estradiol inferiores a 20 y confirmado en aquellos casos dudosos con ecografía transvaginal que identificara la presencia de folículos.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Premenopáusicas a todas aquellas con menstruación regular, y perimenopáusicas las mujeres con algún trastorno menstrual sin estar amenorreicas un año.

Vemos en la Tabla 12 que no existen diferencias entre ambos tipos de mutaciones ($p=0,317$), con 119 pacientes (68,8%) premenopáusicas, 13 pacientes (7,5%) en estado perimenopáusico y 41 pacientes (23,7%) postmenopáusicas. La Figura 22 muestra la distribución de esta característica para las pacientes con mutación analizadas.

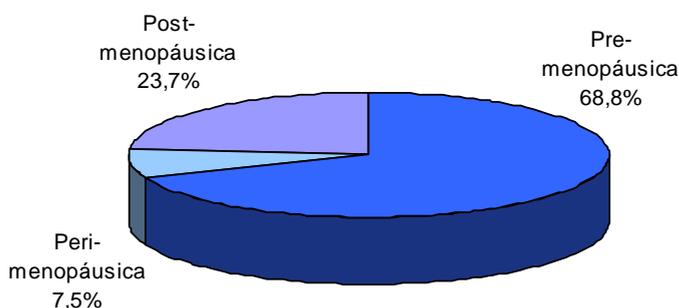


Figura 22. Distribución de pacientes según estado menopáusico en el CM primario.

4.1.2.1.3. Localización anatómica

Al analizar la distribución de la lateralidad del tumor hemos identificado que 91 pacientes (52,6%) padecieron el CM primario en la mama derecha y 82 (47,4%) en la mama izquierda, sin observarse diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de mutación ($p=0,630$). También se describe la localización del tumor, con un porcentaje similar ($p=0,190$) de pacientes con tumor en el cuadrante externo e interno de la mama para las pacientes en las que consta esta característica en ambos grupos de pacientes.

4.1.2.1.4. Estadio clínico

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto al tamaño tumoral clínico ($p=0,688$) ni al estadio ganglionar ($p=0,254$), destacando que en 160 pacientes (95,8%) el tumor en el momento de la exploración física al diagnóstico fue inferior a 5 cm, y sólo en 7 pacientes (4,2%) fue superior. La Figura 23 muestra la distribución de pacientes según ambas características.

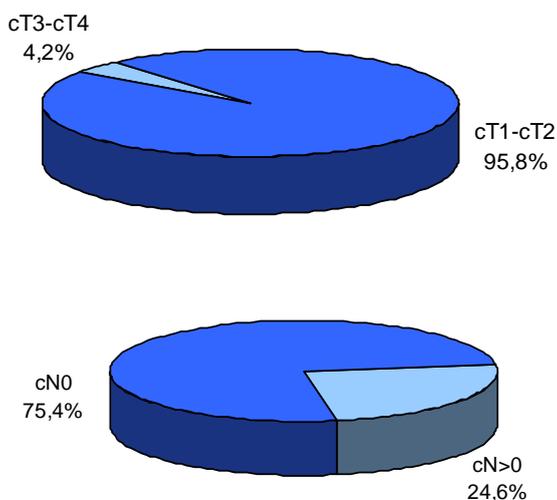


Figura 23. Distribución de pacientes según estadio clínico T y N en el diagnóstico de CM primario.

4.1.2.1.5. Tratamiento quirúrgico

Todas las pacientes se intervinieron mediante CC con MQ libres tras el diagnóstico de CM. La cirugía se realizó a los 2,0 meses de media y a los 0,8 meses de mediana desde la fecha de diagnóstico. El 77,5% de las pacientes fueron operadas antes de los 3 meses desde el diagnóstico.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Podemos por tanto decir que no existen diferencias significativas entre los dos perfiles de mutación genética para ninguna de las características clínicas recogidas en la Tabla 12, esto es, las pacientes con mutación de tipo *BRCA1* y *BRCA2* presentan una edad, estado respecto a la menopausia, lateralidad del tumor, localización del tumor, estadio cT y estadio cN similares. Podemos concluir que la mayoría de mujeres con CM y mutación *BRCA* son jóvenes, con tumores de pequeño tamaño y sin afectación ganglionar.

4.1.2.2. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario

La Tabla 13 muestra las características AP del CM diagnosticado, tanto para el total de pacientes con mutación analizadas como para los dos grupos de pacientes definidos por el tipo de mutación *BRCA*.

Tabla 13. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario en los casos

	Total	BRCA1	BRCA2	p
Total	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
AP				-
CDI	144 (83,2%)	95 (83,3%)	49(83,1%)	
Medular	13 (7,5%)	12 (10,5%)	1 (1,7%)	
Tubular	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	
CLI	10 (5,8%)	5 (4,4%)	5 (8,5%)	
Otros	5 (2,9%)	2 (1,8%)	3 (5,1%)	
Tumor mixto	2 (1,2%)	1 (0,9%)	1 (1,7%)	
Otros	3 (1,7%)	1 (0,9%)	2 (3,4%)	
In Situ Asociado				
Desconocido	28 (16,2%)	21 (18,4%)	7 (11,9%)	
Conocido				0,670
No	115 (79,3%)	75 (80,6%)	40 (76,9%)	
Sí	30 (20,7%)	18 (19,4%)	12 (23,1%)	
CDIS	25 (17,2%)	15 (16,1%)	10 (19,2%)	
CLIS	4 (2,8%)	3 (3,2%)	1 (1,9%)	
Ambos	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

	Total	BRCA1	BRCA2	p
Total	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
pT				
Desconocido	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0,181
Conocido				
T0-T1-T2	166 (96,5%)	112 (98,2%)	54 (93,1%)	
T0	12 (7,0%)	9 (7,9%)	3 (5,2%)	
T1-T2	154 (89,5%)	103 (90,4%)	51 (87,9%)	
T3-T4	6 (3,5%)	2 (1,8%)	4 (6,9%)	
pN				
Desconocido	2 (1,2%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	0,166
Conocido				
N0	119 (69,6%)	82 (73,2%)	37 (62,7%)	
>N0	52 (30,4%)	30 (26,8%)	22 (37,3%)	
N1	39 (22,8%)	24 (21,4%)	15 (25,4%)	
N2	7 (4,1%)	4 (3,6%)	3 (5,1%)	
>=N3	6 (3,5%)	2 (1,8%)	4 (6,8%)	
ILV				
Desconocido	68 (39,3%)	40 (35,1%)	28 (47,5%)	0,422
Conocido				
No	86 (81,9%)	59 (79,7%)	27 (87,1%)	
Sí	19 (18,1%)	15 (20,3%)	4 (12,9%)	
Grado				
Desconocido	36 (20,8%)	22 (19,3%)	14 (23,7%)	0,019
Conocido				
I	11 (8,0%)	4 (4,3%)	7 (15,6%)	
II	52 (38,0%)	32 (34,8%)	20 (44,4%)	
III	74 (54,0%)	56 (60,9%)	18 (40,0%)	
Ki-67				
Desconocido	140 (80,9%)	92 (80,7%)	48 (81,4%)	0,270
Conocido				
<=20	13 (39,4%)	7 (31,8%)	6 (54,5%)	
>20	20 (60,6%)	15 (68,2%)	5 (45,5%)	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

RH				
Desconocido	6 (3,5%)	3 (2,6%)	3 (5,1%)	<0,001
Conocido				
Negativos	89 (51,4%)	77 (67,5%)	12 (20,3%)	
Positivos	78 (45,1%)	34 (29,8%)	44 (74,6%)	
HER2				
Desconocido	57 (32,9%)	41 (36%)	16 (27,1%)	0,325
Conocido				
Negativo	105 (90,5%)	68 (93,2%)	37 (86,0%)	
Positivo	11 (9,5%)	5 (6,8%)	6 (14,0%)	

AP: anatomía patológica, CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante, CDIS: carcinoma ductal in situ, CLIS: carcinoma lobulillar in situ, pT: tamaño tumoral patológico, pN: afectación ganglionar patológica, ILV: infiltración linfovascular, RH: receptores hormonales, p: p-valor.

4.1.2.2.1. Anatomía patológica

En primer lugar se muestra la AP del tumor. La *histología* predominante es de CDI en 144 de ellas (83,2%). La Figura 24 muestra los porcentajes asociados a cada tipo de carcinoma, donde podemos ver gráficamente la mayor presencia de carcinomas ductales en el grupo de pacientes con *BRCA1*, mientras que el porcentaje de carcinomas lobulares y de otro tipo es superior en el grupo de pacientes con *BRCA2*.

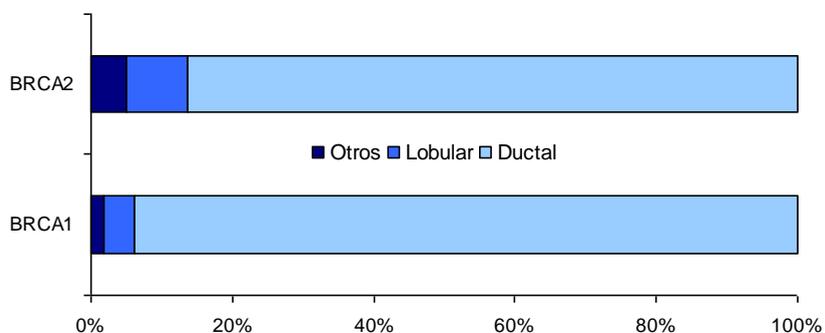


Figura 24. Distribución de pacientes según anatomía patológica y mutación genética.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Si comparamos la presencia de carcinomas medulares entre ambos grupos, se observan diferencias que rozan la significación estadística ($p=0,063$) con una mayor presencia de este tipo de carcinomas en el grupo de pacientes con *BRCA1* (10,5%) que en el grupo de pacientes con *BRCA2* (1,7%). Hay que tener en cuenta que la reducida prevalencia de este tipo de carcinoma, especialmente en el grupo de pacientes con *BRCA2*, unida al reducido número de pacientes con *BRCA2* incluidas en el estudio dificultará la detección de diferencias estadísticamente significativas.

4.1.2.2.2. Status *HER2*

Respecto al *status HER2*, existe un porcentaje similar de pacientes que lo expresan y no lo expresan en ambos grupos ($p=0,325$).

4.1.2.2.3. Receptores hormonales

Existen importantes diferencias en el estado de los *RH* entre ambos grupos ($p<0,001$), con un porcentaje muchísimo mayor de pacientes con receptores negativos en el grupo de pacientes con *BRCA1* (67,5% frente a 20,3% en *BRCA2*) tal y como se evidencia en la Figura 25.

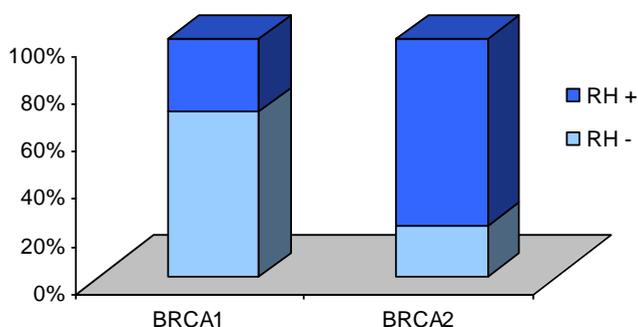


Figura 25. Distribución de pacientes según receptores hormonales y mutación genética.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Del mismo modo, observamos que dichas diferencias se mantienen al estratificar según la edad de los pacientes, tal y como se ilustra en la Figura 26. Tanto en las pacientes de menos de 50 años (28,7% de RH positivos en *BRCA1* frente al 76,9% de positivos en *BRCA2*, $p<0,001$) como en las pacientes de 50 y más años de edad (37,5% de RH positivos en *BRCA1* frente al 82,4% de positivos en *BRCA2*, $p=0,010$) (Figura 27).

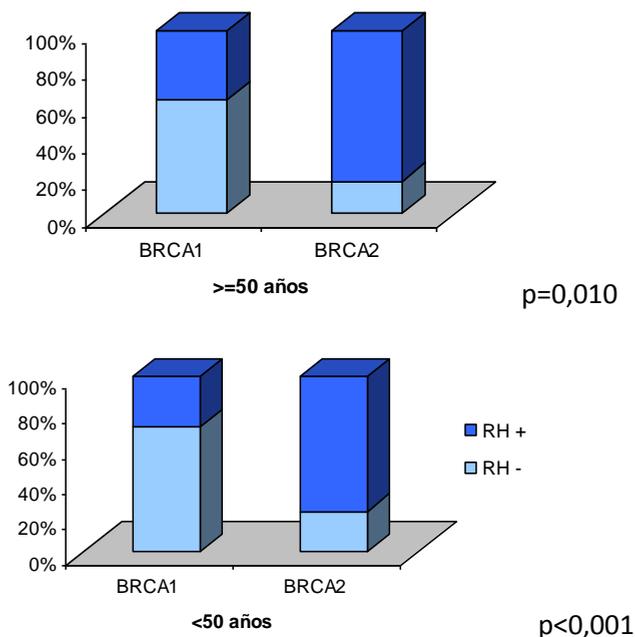


Figura 26. Distribución de pacientes según RH y mutación genética por edad.

4.1.2.2.4. Otras características anatomopatológicas

Hemos recogido también la presencia o no de *tumor in situ asociado*, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,670$), tal y como sucede con la ILV ($p=0,422$) y los valores de Ki-67 en ambos grupos ($p=0,270$).

Otra de las características descritas en la Tabla 13 es el *grado histológico* de los tumores de mama observados en el CM primario, con importantes diferencias entre los dos grupos definidos por la mutación genética considerada ($p=0,019$). Identificamos que, mientras que en el grupo de pacientes con *BRCA2* tenemos un mayor porcentaje de pacientes con grado histológico I y II, en el grupo con *BRCA1* tenemos más pacientes con grado histológico III. La Figura 27 muestra la distribución porcentual en ambos grupos.

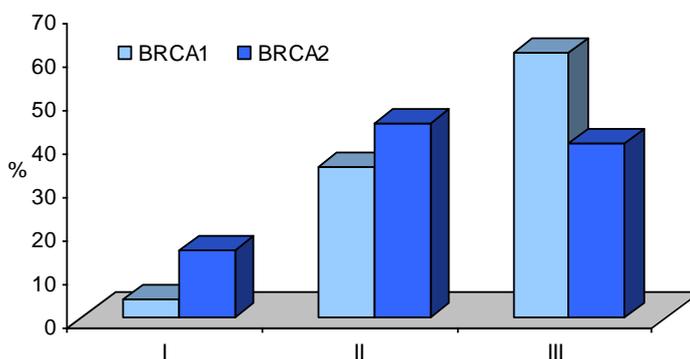


Figura 27. Distribución de pacientes según grado histológico y mutación genética.

4.1.2.2.5. Estadio patológico

La Figura 28 muestra la distribución de pacientes según el *tamaño patológico* del tumor primario, con un elevado porcentaje (89,5%) de pacientes pT1-pT2, siendo poco significativa la presencia de pacientes pT0 (12 pacientes, que representa un 7,0% de las pacientes en las que consta esta característica) y pT3-pT4 (3,5% de las pacientes), no existiendo diferencias entre los dos grupos de pacientes considerados ($p=0,181$).

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

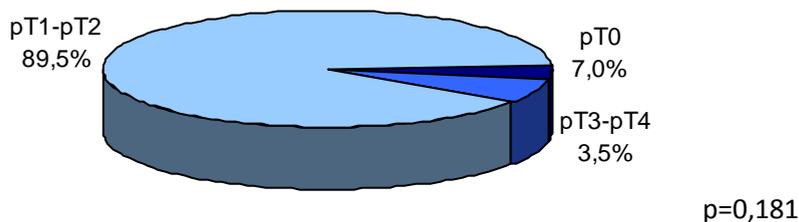


Figura 28. Distribución de pacientes según tamaño tumoral patológico.

La Figura 29 muestra la distribución de pacientes según el estadio patológico de los *ganglios linfáticos regionales*, donde podemos ver que 119 pacientes (69,6%) no tuvieron afectación ganglionar (pN0), mientras que 39 pacientes (22,8%) presentan un estadio pN1, 7 (4,1%) un estadio pN2 y únicamente 6 (3,5%) un estadio pN3. En la Tabla 13 se observa que no existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p= 0,166$) para esta característica.

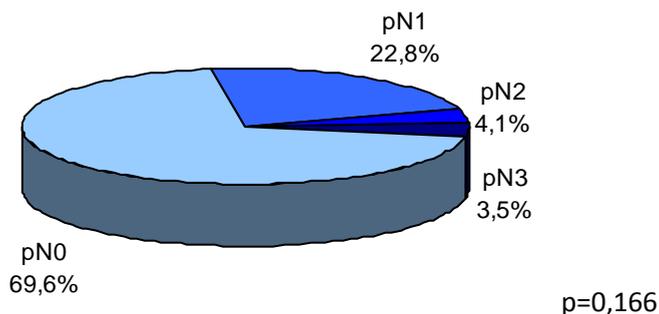


Figura 29. Distribución de pacientes según estadio patológico de los ganglios linfáticos regionales.

Podemos por tanto concluir que, en las mujeres con CM y mutación *BRCA* de nuestra serie, el CM primario suele tener histología de CDI, sin componente in situ asociado, sin presencia de ILV, sin afectación ganglionar, alto grado histológico, Ki67 elevado, mayoritariamente RH negativos, aunque una alta proporción presenta expresión de los mismos y ausencia de expresión de HER2.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

4.1.3. Tratamiento sistémico

4.1.3.1. Tratamiento neoadyuvante

En la Tabla 14 podemos ver que, de las 173 pacientes incluidas en el estudio, el 13,9% recibió tratamiento neoadyuvante, sin diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje en el grupo con *BRCA1* (88,6%) respecto al del grupo con *BRCA2* (81,4%) ($p=0,246$).

Tabla 14. Tratamiento neoadyuvante en el CM primario en los casos.

	Total	BRCA1	BRCA2	p
Total	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
Reciben neoadyuvancia				0,246
No	149 (86,1%)	101 (88,6%)	48 (81,4%)	
Sí	24 (13,9%)	15 (12,5%)	11 (16,7%)	
QT Neoadyuvante	24 (13,9%)	13 (11,4%)	11 (18,9%)	
Antraciclinas	9 (5,2%)	6 (5,3%)	3 (5,1%)	
Antraciclinas-Taxanos	9 (5,2%)	5 (4,4%)	4 (6,8%)	
Antraciclinas-Taxanos-TTZ	2 (1,2%)	0 (0,0%)	2 (3,4%)	
Otros	4 (2,3%)	2 (1,8%)	2 (3,4%)	
HT Neoadyuvante	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
Inhibidores Aromatasa	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
Respuestas completas(RC)				0,100
Sin RC	12 (50,0%)	4 (30,8%)	8 (72,7%)	
Con RC	12 (50,0%)	9 (69,2%)	3 (27,3%)	
Resto In Situ (CDIS)	2 (8,3%)	1 (7,7%)	1 (9,1%)	
No resto In Situ	10 (41,7%)	8 (61,5%)	2 (18,2%)	

QT: quimioterapia, TTZ: trastuzumab, HT: hormonoterapia, CDIS. Carcinoma ductal in situ, RC: respuestas completas, p: p-valor

De las 24 pacientes tratadas con neoadyuvancia, 23 recibieron QT. El esquema más frecuente fue el de antraciclinas (5,2%) y el de antraciclinas-taxanos (5,2%). Doce de ellas (50,0%) experimentaron respuesta completa patológica (RC), con mayor porcentaje en el grupo de *BRCA1* (69,2%) que en el grupo de *BRCA2* (27,3%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,100$).

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Hay que tener en cuenta el reducido número de pacientes con tratamiento neoadyuvante sobre las que hemos analizado la presencia de RC.

4.1.3.2. Tratamiento adyuvante

La Tabla 15 resume los tratamientos adyuvantes administrados a estos pacientes. Todas reciben RT adyuvante, el 81,5% reciben QT adyuvante y el 46,2% HT adyuvante, siendo la combinación de RT y QT la más utilizada (46,2% de las pacientes), seguida de la combinación de las tres (35,3% de las pacientes).

Tabla 15. Tratamiento adyuvante en el CM primario en los casos-

	Total	BRCA1	BRCA2	p
Total	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
Reciben tto adyuvante				-
No	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Sí	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
RT adyuvante				-
No	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Sí	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
Desconocido	9 (5,2%)	6 (5,3%)	3 (5,1%)	
Mama	119 (68,8%)	84 (73,7%)	35 (59,3%)	
Mama+Cadenas	45 (26,0%)	24 (21,1%)	21 (35,6%)	
QT adyuvante				0,041
No	32 (18,5%)	16 (14,0%)	16 (27,1%)	
Sí	141 (81,5%)	98 (86,0%)	43 (72,9%)	
Desconocido	6 (3,5%)	6 (5,3%)	0 (0,0%)	
Antraciclina	55 (31,8%)	40 (35,1%)	15 (25,4%)	
Antraciclina-Taxanos	46 (26,6%)	33 (28,9%)	13 (22,0%)	
Antraciclina-Taxanos-TTZ	2 (1,2%)	1 (0,9%)	1 (1,7%)	
Otros	32 (18,5%)	18 (15,8%)	14 (23,7%)	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

HT adyuvante				<0,001
No	93 (53,8%)	82 (71,9%)	11 (18,6%)	
Sí	80 (46,2%)	32 (28,1%)	48 (81,4%)	
TAM+/-ALHRH	67 (38,7%)	28 (24,6%)	39 (66,1%)	
IA+/-ALHRH	13 (7,5%)	4 (3,5%)	9 (15,3%)	
Esquema adyuvancia				<0,001
Sólo RT	13 (7,5%)	11 (9,6%)	2 (3,4%)	
RT + HT	19 (11,0%)	5 (4,4%)	14 (23,7%)	
RT + QT	80 (46,2%)	71 (62,3%)	9 (15,3%)	
RT+ QT + HT	61 (35,3%)	27 (23,7%)	34 (57,6%)	
Sobreimpresión				
Desconocido	38 (22,0%)	23 (20,2%)	15 (25,4%)	
Conocido				0,925
No	41 (30,4%)	28 (30,8%)	13 (29,5%)	
Braquiterapia	28 (20,7%)	18 (19,8%)	10 (22,7%)	
Boost Electrones	66 (48,9%)	45 (49,5%)	21 (47,7%)	

Tto: tratamiento, TTZ: trastuzumab, RT: radioterapia, QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, TAM: tamoxifeno, ALHRH: análogos de LHRH, IA: inhibidores de aromatasa.

La Figura 30 muestra la distribución de pacientes según tratamiento utilizado para cada uno de los dos grupos de pacientes consideradas, objetivando importantes diferencias en los patrones de adyuvancia.

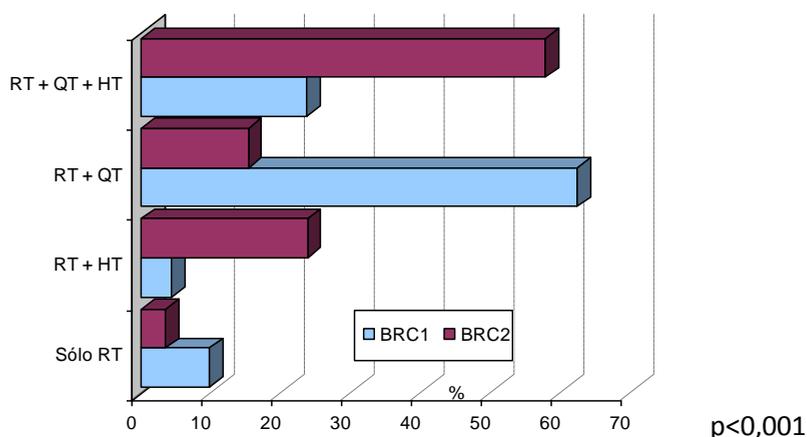


Figura 30. Distribución de pacientes según tratamientos adyuvantes y mutación genética.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

La Tabla 15 evidencia también que las pacientes con *BRCA1* son tratadas con QT adyuvante en un porcentaje significativamente superior (86,0%) a las pacientes con *BRCA2* (72,9%) ($p=0,041$), mostrando la Figura 31 gráficamente estas diferencias.

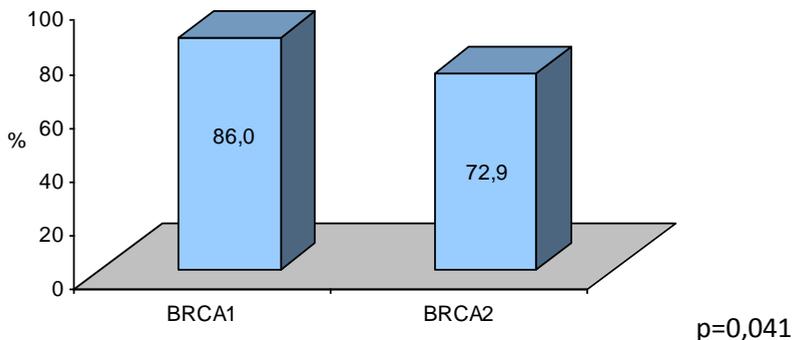


Figura 31. Porcentaje de pacientes con quimioterapia adyuvante según mutación genética.

Se analiza también la aplicación de HT adyuvante sobre estos dos grupos de pacientes, con importantísimas diferencias entre ellos ($p < 0,001$). El 28,15% de las pacientes con *BRCA1* reciben HT adyuvante, porcentaje que sube al 81,4% en las pacientes con *BRCA2*, tal y como ilustra la Figura 32.

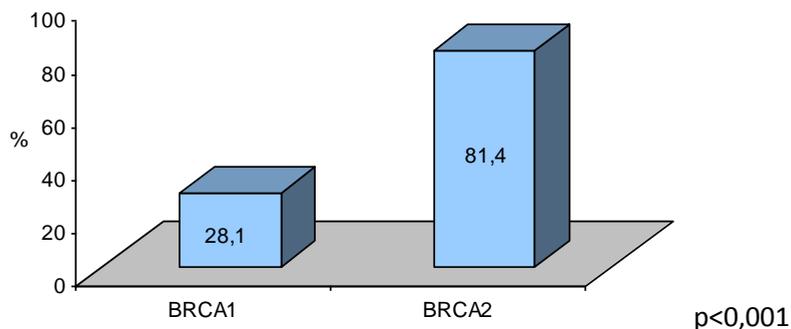


Figura 32. Porcentaje de pacientes con HT adyuvante según mutación genética.

4.1.4. Seguimiento de las pacientes analizadas.

Las pacientes incluidas en el estudio fueron seguidas desde la CC del CM primario. Para estas pacientes tenemos una mediana de seguimiento muy elevada, de 130,1 meses para el total de pacientes. El seguimiento es muy similar en ambos grupos de pacientes, mediana de seguimiento de 133,0 meses en las pacientes con *BRCA1* y de 128,3 meses en las pacientes con *BRCA2*.

4.1.4.1. Supervivencia global

De las 173 pacientes incluidas, 13 (7,5%) fallecieron durante el seguimiento, 12 (6,9%) por la enfermedad y 1 (0,6%) por otras causas. La Figura 33 muestra la curva de SG estimada para el total de pacientes, siendo del 97,1% (IC95% 94,5-99,6%) a los 60 meses y del 94,7% (91,1-98,4%) a los 120 meses.

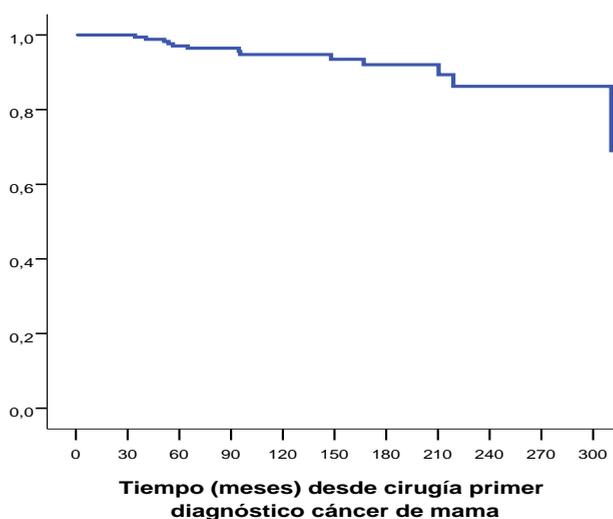


Figura 33. Curva de supervivencia estimada para las pacientes incluidas en el estudio.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

El número de fallecimientos es muy reducido en la muestra analizada, por lo que tendremos muy pocos eventos en el análisis de la SG. Este hecho dificulta la detección de factores estadísticamente significativos ya que los modelos ajustados tendrán coeficientes con poca precisión o incluso no podrán ser ajustados al no producirse convergencia en el modelo. También hay que tener en cuenta el impacto añadido de los datos faltantes de algunas de las variables, en especial de aquellas donde el conjunto de pacientes para los que no consta una determinada característica concentra un elevado número de eventos (por ejemplo, podemos ver en la Tabla 16 que, de los 6 pacientes en los que no consta el cN, 3 fallecen durante el seguimiento, ocurriendo algo similar para el cT o el HER2. Por tanto el análisis de los factores relacionados con la SG tendrá un objetivo principalmente descriptivo para la población de pacientes analizada en este estudio. La Tabla 16 muestra el porcentaje de pacientes fallecidos según diferentes características basales de interés. Podemos ver que para algunas características no ha sido posible ajustar un modelo de regresión de Cox al no observarse ningún evento para alguna de las categorías involucradas.

Tabla 16. Mortalidad registrada según características basales en los casos.

	No fallecen	Fallecen	HR	IC (95%)		p
Total	160 (92,5%)	13 (7,5%)				
Status BRCA						0,57
						4
BRCA1	106 (93,0%)	8 (7,0%)	(línea base)			
BRCA2	54 (91,5%)	5 (8,5%)	1,38	0,44	4,24	
			0	9	0	
Edad al diagnóstico			1,01	0,96	1,07	0,55
			7	1	6	6
Media (DT)	43,1 (9,17)	43,5 (13,35)				
Mediana (RI)	43 (35-49)	38 (35-50)				
<=35 años	41 (89,1%)	5 (10,9%)				
36-49 años	81 (95,3%)	4 (4,7%)				
>=50 años	38 (90,5%)	4 (9,5%)				

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Status menopausia							0,99
							9
Premenopáusica	110 (92,4%)	9 (7,6%)	(línea base)				
Perimenopáusica	12 (92,3%)	1 (7,7%)	1,03	0,13	8,196		0,97
			3	0			6
Postmenopáusica	38 (92,7%)	3 (7,3%)	1,01	0,27	3,787		0,98
			3	1			4
Lateralidad							0,89
							4
Derecha	84 (92,3%)	7 (7,7%)	(línea base)				
Izquierda	76 (92,7%)	6 (7,3%)	1,07	0,35	3,257		
			8	7			
Localización tumor							0,09
							4
Cuad. externos	111 (95,7%)	5 (4,3%)	(línea base)				
Cuad. internos	26 (86,7%)	4 (13,3%)	3,08	0,82	11,50		
			0	5	1		
Retroaerolar	1 (100%)	0 (0%)	-	-	-		
cT							0,28
							7
T1-T2	150 (93,8%)	10 (6,3%)	(línea base)				
T3-T4	6 (85,7%)	1 (14,3%)	3,09	0,38	24,77		
			4	6	1		
cN							-
N0	116 (92,1%)	10 (7,9%)	(línea base)				
>N0	41 (100%)	0 (0%)	-	-	-		
In Situ Asociado							-
No	106 (92,2%)	9 (7,8%)	(línea base)				
Sí	30 (100%)	0 (0%)	-	-	-		
pT							0,51
							0
T0-T1-T2	154 (92,8%)	12 (7,2%)	(línea base)				
T3-T4	5 (83,3%)	1 (16,7%)	1,99	0,25	15,59		
			5	5	5		
pN							0,98
							6
N0	111 (93,3%)	8 (6,7%)	(línea base)				
>N0	49 (94,2%)	3 (5,8%)	1,01	0,26	3,921		
			2	1			

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

	No fallecen	Fallecen	HR	IC (95%)	p
Total	160 (92,5%)	13 (7,5%)			
ILV					0,491
No	81 (94,2%)	5 (5,8%)	(línea base)		
Sí	17 (89,5%)	2 (10,5%)	1,780	0,345	9,191
Grado					0,664
I	10 (90,9%)	1 (9,1%)	(línea base)		
II	48 (92,3%)	4 (7,7%)	0,587	0,064	5,352
III	66 (89,2%)	8 (10,8%)	1,017	0,126	8,212
RH					0,453
Negativos	81 (91,0%)	8 (9,0%)	(línea base)		
Positivos	74 (94,9%)	4 (5,1%)	0,631	0,190	2,102
HER2					0,026
Negativo	99 (94,3%)	6 (5,7%)	(línea base)		
Positivo	8 (72,7%)	3 (27,3%)	4,811	1,202	19,263
QT neoadyuvante					0,699
No	137 (91,9%)	12 (8,1%)	(línea base)		
Sí	23 (95,8%)	1 (4,2%)	0,667	0,086	5,193
HT neoadyuvante					-
No	159 (92,4%)	13 (7,6%)	(línea base)		
Sí	1 (100%)	0 (0%)	-	-	-
QT adyuvante					0,297
No	31 (96,9%)	1 (3,1%)	(línea base)		
Sí	129 (91,5%)	12 (8,5%)	2,982	0,382	23,275
HT adyuvante					0,450
No	84 (90,3%)	9 (9,7%)	(línea base)		
Sí	76 (95,0%)	4 (5,0%)	0,629	0,189	2,096
Sobreimpresión					0,722
No	39 (95,1%)	2 (4,9%)	(línea base)		
Braquiterapia	26 (92,9%)	2 (7,1%)	2,241	0,309	16,244
Boost Electrones	61 (92,4%)	5 (7,6%)	1,600	0,305	8,396
SOBP previo					0,790
No	47 (82,5%)	10 (17,5%)	(línea base)		
Sí	110 (97,3%)	3 (2,7%)	0,836	0,224	3,121
CRR mama previo					-
No	103 (88,8%)	13(11,2%)	(línea base)		
Sí	52 (100%)	0 (0,0%)	-	-	-

Cuad: cuadrante, cT: tamaño tumoral clínico, cN: afectación ganglionar clínica, pT: tamaño tumoral patológico, pN: afectación ganglionar patológica, ILV: infiltración linfovascular; RH: Receptores hormonales, SOBP: salpingooforectomía bilateral profiláctica, QT: quimioterapia, HT: Hormonoterapia, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, p: p-valor.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Hay que tener en cuenta que el SOPB previo y la CRR de mama previa son variables dependientes del tiempo, ya que el paciente permanece un tiempo sin el efecto de esta característica hasta que se produce el SOPB o la CRR, momento en el que tiene el efecto de la característica en cuestión. Por ejemplo, si un paciente recibe una SOBP a los 30 meses de la CC asociada al primer diagnóstico de CM y es seguida durante 70 meses sin que se produzca el evento, el paciente habrá estado 30 meses sin el efecto de la SOBP y 40 meses con el efecto de esta técnica.

Como podemos ver en la Tabla 16, el porcentaje de pacientes que fallecen durante el seguimiento es similar en el grupo de pacientes con *BRCA1* (7,0%) que en el grupo con *BRCA2* (8,5%). A modo descriptivo, la Figura 34 muestra las curvas de supervivencia estimada para ambos grupos de pacientes, donde podemos ver que el comportamiento respecto a la SG es muy similar en ambos grupos ($p=0,574$).

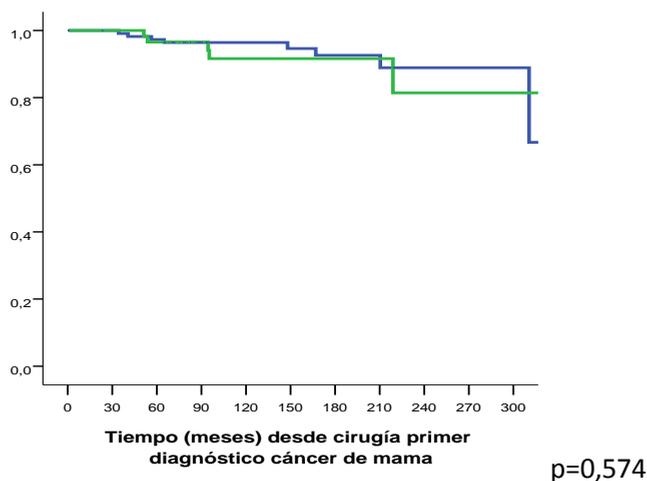


Figura 34. Curva de supervivencia estimada para las pacientes con *BRCA1* (azul) y *BRCA2* (verde).

4.1.4.2. Supervivencia cáncer específica

Como hemos comentado anteriormente, de las 13 pacientes que fallecen durante el seguimiento, únicamente 1 lo hace por otras causas, por lo que la SG y la supervivencia cáncer específica (SCE) serán muy similares. La Figura 35 muestra la curva de SCE estimada para el total de pacientes, siendo del 97,1% (IC95% 94,5-99,6%) a los 60 meses y del 95,6% (92,4-98,8%) a los 120 meses.

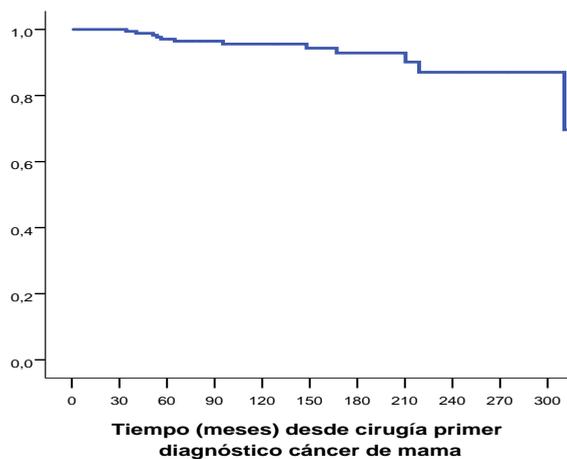


Figura 35. Curva de supervivencia cáncer específica estimada para las pacientes incluidas en el estudio.

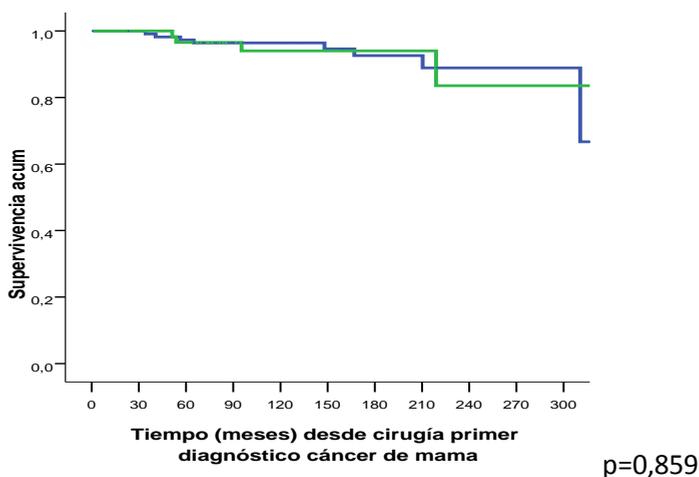


Figura 36. Curva de supervivencia cáncer específica para las pacientes con *BRCA1* (azul) y *BRCA2* (verde).

El porcentaje de pacientes que fallecen por cáncer durante el seguimiento es similar en el grupo de pacientes con *BRCA1* (7,0%) que en el grupo con *BRCA2* (6,8%). La Figura 36 muestra las curvas de SCE estimada para ambos grupos de pacientes, donde podemos ver que el comportamiento respecto a la SG es muy similar en ambos grupos ($p=0,859$).

4.1.4.3. Influencia de la cirugía de reducción de riesgo en el seguimiento

4.1.4.3.1. Importancia de la SOBP

A lo largo del seguimiento se ha registrado la realización de una salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) de estas pacientes, así como la fecha en la que se produce. La Tabla 17 muestra la realización de esta técnica quirúrgica sobre estas pacientes y el tiempo transcurrido desde la cirugía realizada tras el diagnóstico del CM primario.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 17. SOBP en los casos incluidos en el estudio.

	Total	BRCA1	BRCA2	p
Total	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
SOBP				
Desconocido	3 (1,7%)	2 (1,8%)	1 (1,7%)	
Conocido				0,396
No	57 (33,5%)	35 (31,3%)	22 (37,9%)	
Sí	113 (66,5%)	77 (68,8%)	36 (62,1%)	
Edad a la que se realizó				0,061
Media (DT)	50,3 (9,55)	49,1 (9,11)	52,7 (10,1)	
Mediana (RI)	49 (44-56)	48 (42-56)	52 (46-61)	
Tiempo desde CC				0,072
Media (DT)	97,1 (66,1)	103,8 (66,2)	82,6 (64,4)	
Mediana (RI)	80 (39-157)	86 (51-161)	65 (26-126)	

SOBP: salpingooforectomía bilateral profiláctica, CC: cirugía conservadora, p: p-valor

De las 170 pacientes en las que consta esta característica, un 66,5% recibieron SOBP, con porcentajes similares en ambos grupos de pacientes definidos por el tipo de mutación ($p=0,396$), (Figura 37). Para las pacientes a las que se les ha realizado una SOBP tenemos un tiempo mediano de 80 meses desde la CC, con una diferencia entre grupos que roza la significación estadística ($p=0,072$). La edad mediana a la que se realizó la SOBP es de 49 años, con diferencias en las pacientes con *BRCA1* y *BRCA2* que rozan la significación estadística ($p=0,061$).

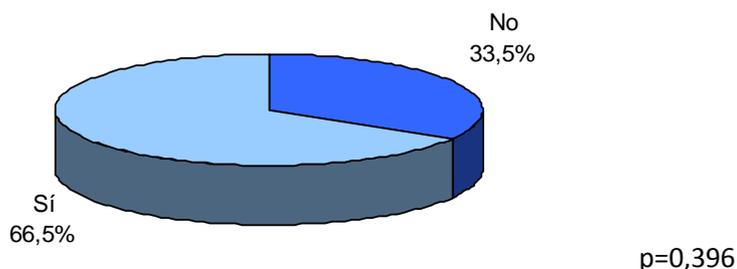


Figura 37. Presencia de SOBP en las pacientes con mutación *BRCA* analizadas.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

4.1.4.3.2. Importancia de la cirugía de prevención de riesgo de mama

En la Tabla 18 se objetiva la presencia de CRR de CM durante el seguimiento. De las 168 pacientes en las que consta esta circunstancia, un 31,0% recibieron este tipo de cirugía, con porcentajes similares en ambos grupos de pacientes ($p= 0,383$), (Figura 40).

Tabla 18. Cirugía de reducción de riesgo de cáncer de mama en los casos incluidos en el estudio.

	Total	BRCA1	BRCA2	p
Total	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
CRR mama				
Desconocido	5 (2,9%)	3 (2,6%)	2 (3,4%)	
Conocido				0,383
No	116 (69,0%)	74 (66,7%)	42 (73,7%)	
Sí	52 (31,0%)	37 (33,3%)	15 (26,3%)	
Tipo de cirugía				-
MS Contralateral	17 (32,7%)	11 (39,7%)	6 (40,0%)	
ADM Contralateral	11 (21,2%)	8 (21,6%)	3 (20,0%)	
MS Bilateral	20 (38,5%)	14 (37,8%)	6 (40,0%)	
ADM Bilateral	4 (7,7%)	4 (10,8%)	0 (0,0%)	
Tiempo desde CC				0,056
Media (DT)	91,0 (59,2)	99,5 (60,3)	69,9 (52,5)	
Mediana (RI)	68 (47-132)	73 (58-139)	45 (38-91)	

CRR: cirugía de reducción de riesgo, MS: mastectomía simple, ADM: adenomastectomía, CC: cirugía conservadora, p: p-valor

Respecto al tipo de cirugía, de las 52 pacientes con CRR de mama, 20 recibieron una MS bilateral, 17 una MS contralateral, 11 una adenomastectomía contralateral y 4 una ADM bilateral. Todas las pacientes fueron operadas después de la cirugía del tumor primario, con un tiempo mediano entre ambas cirugías de 68 meses. También se observan tiempos hasta la cirugía mayores en el grupo de pacientes con *BRCA1*, con diferencias que rozan la significación estadística ($p=0,056$).

4.1.5. Recaídas

4.1.5.1. Recaída durante el seguimiento

Se ha registrado la primera recaída tras diagnóstico de CM primario. De las 173 pacientes incluidas en el estudio, 76 (43,9%) recaen a lo largo del seguimiento, siendo esta primera recaída una recaída locorregional en 17 pacientes (9,8%), una recaída en la mama contralateral en 45 pacientes (26,0%) y una recaída a distancia en 14 pacientes (8,1%).

La Tabla 19 resume el porcentaje de recaídas y el tipo de la primera recaída observados en los dos grupos de pacientes considerados. Podemos ver que el porcentaje de recaídas es prácticamente igual en ambos grupos ($p=0,872$). En cambio existen importantes diferencias en el tipo de recaídas observadas sobre los pacientes que recaen en ambos grupos ($p=0,002$), con un porcentaje significativamente mayor de recaídas a distancia en el grupo de pacientes con *BRCA2* respecto a las pacientes con *BRCA1*. También se observan diferencias que rozan la significación estadística en el tratamiento realizado tras la recaída ($p=0,076$), con un porcentaje mayor de cirugías en el grupo de pacientes con *BRCA1*.

Tabla 19. Recaída en los casos del estudio.

	Total	BRCA1	BRCA2	p
Total	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
Recaída				0,872
No	97 (56,1%)	63 (55,3%)	34 (57,6%)	
Sí	76 (43,9%)	51 (44,7%)	25 (42,4%)	
Tipo				0,002
Locorregional	17 (22,4%)	14 (27,5%)	3 (12%)	
Mama Contralateral	45 (59,2%)	33 (64,7%)	12 (48,0%)	
A distancia	14 (18,4%)	4 (7,8%)	10 (40,0%)	
Tratamiento				
Sistémico	17 (22,4%)	8 (15,7%)	9 (36,0%)	
Cirugía	59 (77,6%)	43 (84,3%)	16 (64,0%)	0,076

LCR: locorregional, p: p-valor

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Se ha recogido la fecha de la primera recaída, pudiendo calcular el tiempo libre de recaída desde la fecha de la CC y considerando como censuras los pacientes que fallecen antes de la recaída (4 pacientes) o abandonan el estudio libres de recaída.

Como hemos visto en la Tabla 19, 76 pacientes recaen durante el seguimiento, con una mediana hasta la recaída de 94,0 meses desde la CC. La Figura 38 muestra la curva de SLR estimada para el total de pacientes analizadas. La SLR estimada es del 83,7% (IC95% 78,1-89,2%) a los 60 meses, del 61,8% (IC95% 53,4-70,3%) a los 120 meses y del 43,8% (IC95% 33,4-54,2%) a los 180 meses. La mediana estimada de tiempo libre de recaída es de 165,3 meses (IC95% 131,6-199,0 meses).

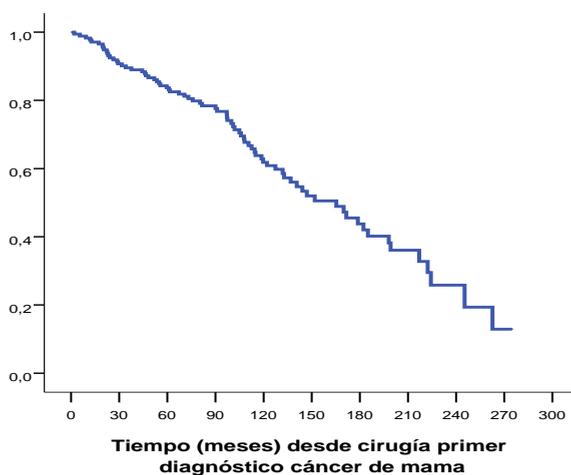


Figura 38. Supervivencia libre de recaída en las pacientes con mutación analizadas.

Durante el seguimiento recaen el mismo porcentaje de pacientes en el grupo *BRCA1* (44,7%) que en el grupo *BRCA2* (42,4%). La Figura 39 muestra las curvas de SLR estimada para ambos grupos de pacientes, donde podemos ver que el comportamiento es muy similar en ambos grupos ($p=0,907$).

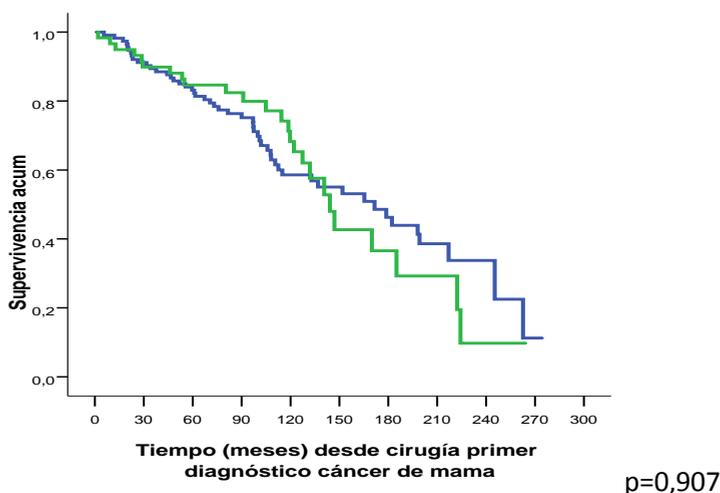


Figura 39. Supervivencia libre de recaída en las pacientes con mutación *BRCA1* (azul) y *BRCA2* (verde).

4.1.5.2. Recaída global en relación a factores clinicopatológicos y terapéuticos

La Tabla 20 muestra la distribución de recaídas según los valores observados en las principales características basales consideradas en el presente estudio, junto con el ajuste de un modelo de regresión de Cox univariante para cada una de estas características. Como antes, hay que ser cautelosos en aquellas variables con un patrón de recaídas diferencial en las pacientes en las que no constan las mismas. Por ejemplo, observamos que, de las 36 pacientes en las que no consta el grado histológico, 22 recaen (61,1%), un porcentaje superior que el de las pacientes en las que consta esta característica (39,4%). Se observa que el estadio clínico cT roza la significación estadística ($p=0,065$), con un incremento importante en el riesgo de recaída en los pacientes con un valor cT3 o cT4, aunque el reducido número de pacientes con este estadio clínico limita las conclusiones de este análisis. Lo mismo ocurre con la quimioterapia adyuvante ($p=0,054$), que tiene un efecto protector que roza la significación estadística.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 20. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída en los casos.

	No recaída	Recaída	HR	IC (95%)		p
Total	97 (56,1%)	76 (43,9%)				
Status BRCA						0,907
BRCA1	63 (55,3%)	51 (44,7%)	(línea base)			
BRCA2	34 (57,6%)	25 (42,4%)	1,029	0,636	1,666	
Edad al diagnóstico			0,987	0,963	1,012	0,321
Media (DT)	44,3 (10,0)	41,6 (8,7)				
Mediana (RI)	43 (36-50)	42 (34-48)				
<=35 años	21 (45,7%)	25 (54,3%)				
36-49 años	49 (57,6%)	36 (42,4%)				
>=50 años	27 (64,3%)	15 (35,7%)				
Status menopausia						0,845
Premenopáusica	64 (53,8%)	55 (46,2%)	(línea base)			
Perimenopáusica	7 (53,8%)	6 (46,2%)	0,805	0,345	1,875	0,614
Postmenopáusica	26 (63,4%)	15 (36,6%)	0,900	0,506	1,601	0,721
Lateralidad						0,104
Derecha	55 (60,4%)	36 (39,6%)	(línea base)			
Izquierda	42 (51,2%)	40 (48,8%)	1,463	0,925	2,313	
Localización del tumor						0,792
Cuad. externos	64 (55,2%)	52 (44,8%)	(línea base)			
Cuad. internos	18 (60,0%)	12 (40,0%)	0,792	0,421	1,488	
Retroareolar	1 (100%)	0 (0,0%)	-	-	-	
cT						0,065
T1-T2	93 (58,1%)	67 (41,9%)	(línea base)			
T3-T4	2 (28,6%)	5 (71,4%)	2,369	0,949	5,913	
cN						0,967
N0	72 (57,1%)	54 (42,9%)	(línea base)			
>N0	23 (56,1%)	18 (43,9%)	0,989	0,579	1,688	
In Situ Asociado						0,919
No	65 (56,5%)	50 (43,5%)	(línea base)			
Sí	19 (63,3%)	11 (36,7%)	1,035	0,534	2,006	
pT						0,302
T0-T1-T2	94 (56,6%)	72 (43,4%)	(línea base)			
T3-T4	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,522	0,152	1,794	
pN						0,311
N0	69 (58,0%)	50 (42,0%)	(línea base)			
>N0	27 (51,9%)	25 (48,1%)	1,282	0,792	2,075	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

ILV							0,632
No	54 (62,8%)	32 (37,2%)	(línea base)				
Sí	13 (68,4%)	6 (31,6%)	0,807	0,326	1,939		
Grado							0,829
I	7 (63,6%)	4 (36,4%)	(línea base)				
II	30 (57,7%)	22 (42,3%)	0,714	0,242	2,105	0,542	
III	46 (62,2%)	28 (37,8%)	0,741	0,256	2,143	0,581	
RH							0,148
Negativos	46 (51,7%)	43 (48,3%)	(línea base)				
Positivos	50 (64,1%)	28 (35,9%)	0,701	0,434	1,134		
HER2							0,362
Negativo	69 (65,7%)	36 (34,3%)	(línea base)				
Positivo	6 (54,5%)	5 (45,5%)	1,550	0,604	3,976		

	No recaída	Recaída	HR	IC (95%)	p	
Total	97 (56,1%)	76 (43,9%)				
QT neoadyuvante					0,134	
No	87 (58,4%)	62 (41,6%)	(línea base)			
Sí	10 (41,7%)	14 (58,3%)	1,463	0,871	2,802	
HT neoadyuvante					-	
No	97 (56,4%)	75 (43,6%)				
Sí	0 (0%)	1 (100%)				
QT adyuvante					0,054	
No	14 (43,8%)	18 (56,3%)	(línea base)			
Sí	83 (58,9%)	58 (41,1%)	0,592	0,347	1,010	
HT adyuvante					0,130	
No	47 (50,5%)	46 (49,5%)	(línea base)			
Sí	50 (62,6%)	30 (37,5%)	0,700	0,441	1,111	
Sobreimpresión					0,523	
No	18 (43,9%)	23 (56,1%)	(línea base)			
Braquiterapia	16 (57,1%)	12 (42,9%)	0,756	0,374	1,528	0,435
Boost Electrones	39 (59,1%)	27 (40,9%)	0,732	0,417	1,284	0,277
SOBP previo					0,176	
No	29 (31,5%)	63 (68,5%)	(línea base)			
Sí	67 (85,9%)	11 (14,1%)	0,637	0,331	1,224	

Cuad: cuadrante, cT: tamaño tumoral clínico, cN: afectación ganglionar clínico, pT: tamaño tumoral patológico, pN: afectación ganglionar patológica, ILV: infiltración linfovascular, RH: Receptores hormonales, QT: Quimioterapia, HT: hormonoterapia, SOBP: salpingooforectomía bilateral profiláctica

En la Tabla 20 vemos que, de las 170 pacientes con CC y mutación de las que sabemos su estado respecto a la realización o no de una SOBP, 78 (45,9%) recibieron una SOBP previa a la primera recaída, y 92 (54,12 %) no recibieron ninguna SOBP durante el seguimiento. Se observan importantes diferencias en el número de recaídas entre las 78 pacientes con una SOBP previa a la recaída (recaen 11 pacientes, un 14,1%) y las 92 que no tienen una SOPB previa a la recaída (recaen 63 pacientes, un 68,5%). No obstante, para el análisis de la SLR en función de la SOBP previa realizada, hay que tener en cuenta que esta variable ha de estudiarse utilizando un modelo de regresión de Cox con covariable dependiente del tiempo, ya que es una variable indicadora que cambia de estado a lo largo del seguimiento del paciente. Por ejemplo, un paciente con un tiempo hasta la recaída igual a la mediana de los tiempos hasta la recaída de nuestra muestra (99,0 meses) con una SOBP realizada con un tiempo desde la cirugía conservadora igual a la mediana de los tiempos de realización para las SOBP previas de nuestra muestra (58,4 meses), estaría 58,4 meses libre de recaída sin ninguna SOBP previa y 40,6 meses libre de recaída con SOBP previa, y no tendría sentido considerar todo su tiempo de seguimiento hasta la progresión como tiempo libre de recaída asociado a la SOBP previa. Teniendo en cuenta esta particularidad, en la Tabla 20 podemos ver que la realización de una SOBP previa tiene un efecto protector sobre la recaída (HR=0,637) pero no es estadísticamente significativo (p=0,176).

4.1.5.3 Recaída locorregional en relación a factores clinicopatológicos y terapéuticos

Se ha registrado la presencia de una RLR, objetivo principal de nuestro estudio, así como el instante en que se produce y sus características. Como muestra la Tabla 19, 17 (9,8%) de las 173 pacientes incluidas en el estudio tienen una primera RLR y seis con una primera recaída en mama contralateral que posteriormente tienen una RLR. Por lo tanto, 23 pacientes (13,3%) recaen localmente durante el seguimiento.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

La Tabla 21 resume el porcentaje de RLR y sus principales características en los dos grupos de pacientes considerados. Podemos ver que el porcentaje de RLR es significativamente mayor ($p=0,031$) en el grupo de pacientes con *BRCA1*.

Debido al reducido número de RLR registradas, en especial en el grupo de pacientes con *BRCA2*, no es posible comparar las características de las mismas de los dos grupos de pacientes entre sí, aunque en la Tabla 21 se describen todas ellas, tanto para el total como para cada uno de los dos grupos definidos de forma individualizada.

Tabla 21. Recaída locoregional en los casos incluidos en el estudio.

	Total	BRCA1	BRCA2	p
Total	173 (100%)	114 (100%)	59 (100%)	
Recaída Local				0,031
No	150 (86,7%)	94 (82,5%)	56 (94,9%)	
Sí	23 (13,3%)	20 (17,5%)	3 (5,1%)	
Lugar				-
Mama	21 (91,3%)	18 (90,0%)	3 (100%)	
Axila gg	1 (4,3%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
Supraclavicular	1 (4,3%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
AP				-
CDIS/CLIS	3 (13,0%)	3 (15,0%)	0 (0,0%)	
CDI	20 (87,0%)	17 (85,0%)	3 (100%)	
Cuadrante				-
Desconocido	1 (4,3%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
Mismo dgco	11 (47,8%)	8 (40,0%)	3 (100%)	
Otro	11 (47,8%)	11 (55,0%)	0 (0,0%)	
Grado				-
Desconocido	3 (13,0%)	3 (15,0%)	0 (0,0%)	
I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
II	11 (47,8%)	10 (50,0%)	1 (33,3%)	
III	9 (39,1%)	7 (35,0%)	2 (66,7%)	
Componente IS				-
Desconocido	1 (4,3%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
No	17 (73,9%)	15 (75,0%)	2 (66,7%)	
Sí	5 (21,7%)	4 (20,0%)	1 (33,3%)	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

ILV				-
Desconocido	2 (8,7%)	1 (5,0%)	1 (33,3%)	
No	21 (91,3%)	19 (95,0%)	2 (66,7%)	
Sí	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
RH				-
Negativos	10 (43,5%)	9 (45,0%)	1 (33,3%)	
Positivos	13 (56,5%)	11 (55,0%)	2 (66,7%)	
HER2				-
Desconocido	5 (21,7%)	5 (25,0%)	0 (0,0%)	
Negativo	18 (78,3%)	15 (75,0%)	3 (100%)	
Positivo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Ki-67				-
Desconocido	12 (52,2%)	11 (55,0%)	1 (33,3%)	
<=20	4 (17,4%)	4 (20,0%)	0 (0,0%)	
>20	7 (30,4%)	5 (25,0%)	2 (66,6%)	
Tto				-
Sistémico	1 (4,3%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
Cirugía	22 (95,7%)	19 (95,0%)	3 (100%)	
MS	14 (63,6%)	13 (68,4%)	1 (33,3%)	
MRM	4 (18,2%)	2 (10,5%)	2 (66,7%)	
CC	3 (13,6%)	3 (15,8%)	0 (0,0%)	
Vto Axilar	1 (4,5%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	
Tto neoadyuvante				-
Ninguno	21 (91,3%)	19 (95,0%)	2 (66,7%)	
QT	2 (8,7%)	1 (5,0%)	1 (33,3%)	
Tto adyuvante				-
Ninguno	3 (13,0%)	2 (10,0%)	1 (33,3%)	
QT	10 (43,5%)	9 (45,0%)	1 (33,3%)	
HT	7 (30,4%)	6 (30,0%)	1 (33,3%)	
Ambos	3 (13,0%)	3 (15,0%)	0 (0,0%)	

Gg: ganglionar, AP: anatomía patológica, CDI: Carcinoma ductal infiltrante, CDIS: carcinoma ductal in situ, CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante, CLIS: carcinoma lobulillar in situ, IS: In situ, RH: receptores hormonales, ILV: infiltración linfovascular, Tto: tratamiento, MS: mastectomía simple, MRM: Mastectomía radical modificada, CC. cirugía conservadora, Vto: vaciamiento, QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, p: p-valor.

Globalmente, se evidencia que entre todas las RLR identificadas en el grupo de pacientes mutadas, el 91,3% de las mismas se produjeron en la mama, y dos de ellas en cadenas ganglionares como axila o región supraclavicular. La AP predominante de la recaída fue el CDI (87,0%) frente al 13,0% de recaídas con otras histologías (CDIS/CLIS).

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Exactamente el mismo porcentaje de recaídas ocurrió en el mismo cuadrante que el tumor primario, frente a un cuadrante diferente (48,0% respectivamente).

El grado II fue el predominante en el 47,8% de las pacientes. El 56,5% de tumores en la recaída expresaron RH y el 78,3% no sobreexpresó her2. En cuanto al tratamiento recibido, el 95,7% de las RLR se trataron con cirugía, siendo la MS la que se realizó con mayor frecuencia (63,6%). El 8,7% de las pacientes con RLR recibieron QT neoadyuvante y el 43,5% QT adyuvante. A 7 pacientes (30,4%) se les administró HT complementaria.

También se ha recogido la fecha de la primera RLR, por lo que podemos calcular el tiempo libre de RLR desde la fecha de la CC. Hay que tener en cuenta que, de las 173 pacientes portadoras de la mutación con CC, 24 reciben mastectomía bilateral o ADM bilateral antes de la RLR (18 pacientes con *BRCA1* y 6 con *BRCA2*). Dado que desde ese momento no pueden recaer locorregionalmente, vamos a considerar estas pacientes como censuras respecto a la RLR, con un tiempo libre de RLR igual al tiempo entre la CC y la realización de alguna de estas cirugías de reducción de riesgo. También vamos a considerar como censuras los pacientes que fallecen antes de RLR (11 pacientes) o abandonan el estudio estando libres de RLR.

La Figura 40 muestra la curva de supervivencia libre de RLR estimada para el total de pacientes analizadas. El tiempo mediano hasta la RLR para los 23 pacientes que recaen localmente durante el seguimiento es de 131,9 meses. La SLR locorregional estimada es del 95,8% (IC95% 92,7-98,8%) a los 60 meses, del 92,9% (IC95% 88,4-97,3%) a los 120 meses y del 81,0% (IC95% 72,3-89,7%) a los 180 meses. La mediana estimada de tiempo libre de RLR no se alcanza con el seguimiento realizado, por lo que es mayor de 336,6 meses.

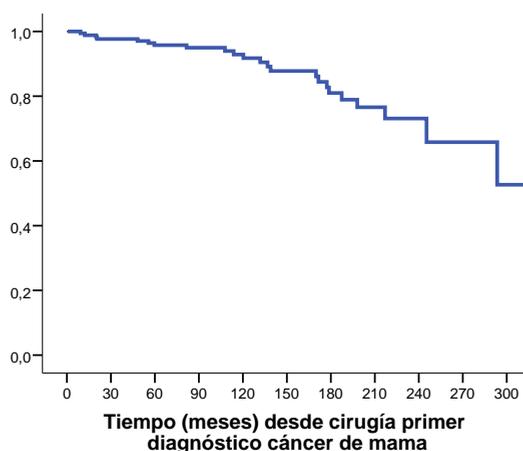


Figura 40. Supervivencia libre de recaída local en las pacientes con mutación.

La Tabla 22 objetiva el porcentaje de pacientes que experimentan RLR en esta muestra de pacientes según diferentes características basales de interés. También se adjunta el ajuste de un modelo de supervivencia libre de RLR univariante para los principales factores pronóstico considerados. Como en el caso de la SG, hay que tener en cuenta el reducido número de eventos observado (23 recaídas locales en total), lo que dificultará la detección de factores pronósticos significativos. De hecho, algunos de los ajustes no han sido posibles al no converger los métodos de ajuste por el reducido número de eventos observados para algunas de las categorías.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 22. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída local en los casos.

	No recaída local	Recaída local	HR	IC (95%)	p
Total	150 (86,7%)	23 (13,3%)			
Status BRCA					0,039
BRCA1	94 (82,5%)	20 (17,5%)	(línea base)		
BRCA2	56 (94,9%)	3 (5,1%)	0,276	0,081 0,938	
Edad al diagnóstico			1,042	0,998 1,087	0,061
Media (DT)	42,8 (9,3)	45,1 (10,7)			
Mediana (RI)	43 (35-49)	47 (38-53)			
<=35 años	41 (89,1%)	5 (10,9%)			
36-49 años	74 (87,1%)	11 (12,9%)			
>=50 años	35 (83,3%)	7 (16,7%)			
Status menopausia					0,343
Premenopáusica	106 (89,1%)	13 (10,9%)	(línea base)		
Perimenopáusica	10 (76,9%)	3 (23,1%)	1,943	0,550 6,865	0,303
Postmenopáusica	34 (82,9%)	7 (17,1%)	1,815	0,721 4,571	0,206
Lateralidad					0,539
Derecha	80 (87,9%)	11 (12,1%)	(línea base)		
Izquierda	70 (85,4%)	12 (14,6%)	1,294	0,568 2,947	

	No recaída local	Recaída local	HR	IC (95%)	p
Total	150 (86,7%)	23 (13,3%)			
Localización del tumor					0,632
Cuad. externos	100 (86,2%)	16 (13,8%)	(línea base)		
Cuad. internos	25 (83,3%)	5 (16,7%)	1,282	0,465 3,537	
Retroaerolar	1 (100%)	0 (0%)	-	- -	
cT					-
T1-T2	137 (85,6%)	23 (14,4%)			
T3-T4	7 (100%)	0 (0%)			
cN					0,641
N0	108 (85,7%)	18 (14,3%)	(línea base)		
>N0	36 (87,7%)	5 (12,2%)	0,789	0,292 2,133	
In Situ Asociado					0,178
No	97 (84,3%)	18 (15,7%)	(línea base)		
Sí	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0,250	0,033 1,877	
pT					-
T0-T1-T2	143 (86,1%)	23 (13,9%)			
T3-T4	6 (100%)	0 (0,0%)			

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

pN							0,398
NO	101 (84,9%)	18 (15,1%)	(línea base)				
>NO	47 (90,4%)	5 (9,6%)	0,652	0,241	1,759		
ILV							0,329
No	73 (84,9%)	13 (15,1%)	(línea base)				
Sí	18 (94,7%)	1 (5,3%)	0,361	0,047	2,800		
Grado							0,210
I	9 (81,8%)	2 (18,2%)	(línea base)				
II	43 (82,7%)	9 (17,3%)	0,360	0,071	1,823	0,217	
III	68 (91,9%)	6 (8,1%)	0,227	0,043	1,200	0,081	
RH							0,965
Negativos	76 (85,4%)	13 (14,6%)	(línea base)				
Positivos	69 (88,5%)	9 (11,5%)	0,981	0,409	2,349		
HER2							0,723
Negativo	96 (91,4%)	9 (8,6%)	(línea base)				
Positivo	10 (90,9%)	1 (9,1%)	1,461	0,179	11,90		
QT neoadyuvante							0,781
No	129 (86,6%)	20 (13,4%)	(línea base)				
Sí	21 (87,5%)	3 (12,5%)	1,189	0,351	4,030		
HTneoadyuvante							-
No	150 (87,2%)	22 (12,8%)					
Sí	0 (0,0%)	1 (100%)					
QT adyuvante							0,284
No	26 (81,3%)	6 (18,8%)	(línea base)				
Sí	124 (87,9%)	17 (12,1%)	0,596	0,231	1,537		
HTadyuvante							0,764
No	79 (84,9%)	14 (15,1%)	(línea base)				
Sí	71 (88,8%)	9 (11,3%)	0,878	0,377	2,045		
Sobreimpresión							0,400
No	35 (85,4%)	6 (14,6%)	(línea base)				
Braquiterapia	23 (82,1%)	5 (17,9%)	2,022	0,605	6,760	0,253	
Boost Electrones	58 (87,9%)	8 (12,1%)	0,969	0,334	2,812	0,953	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

	No recaída local	Recaída local	HR	IC (95%)	p
Total	150 (86,7%)	23 (13,3%)			
SOBP previo			0,916	0,264 3,173	0,890
No	47 (74,6%)	16 (25,4%)			
Sí	101 (94,4%)	6 (5,6%)			
CRR mama previo					-
No	100 (82,0%)	22 (18,0%)			
Sí	46 (100%)	0 (0,0%)			

HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, p:p-valor, cT: tamaño tumoral clínico, cN: afectación ganglionar clínica, pT: tamaño tumoral patológico, pN: afectación ganglionar patológica, ILV: infiltración linfovascular, RH: Receptores hormonales, QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, SOBP. salpingooforectomía bilateral profiláctica, CRR: cirugía de reducción de riesgo

La Figura 41 muestra las curvas de supervivencia libre de RLR estimada para ambos grupos de pacientes, donde podemos ver que las pacientes con *BRCA2* tienen un mejor comportamiento que las pacientes con *BRCA1* con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,039$) a pesar del reducido número de RLR registradas, en especial en el grupo con *BRCA2*.

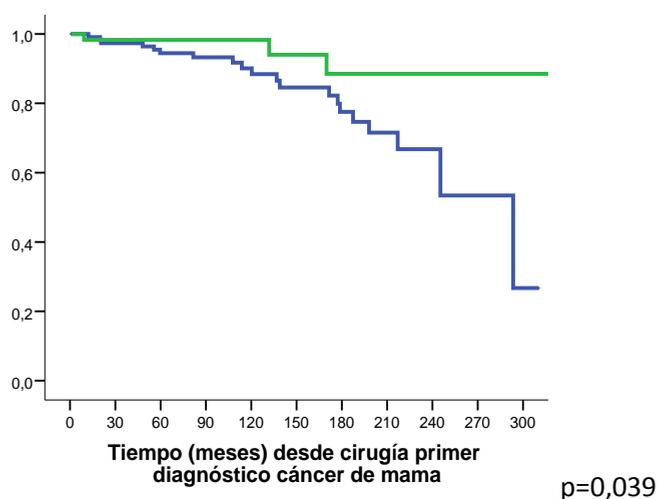


Figura 41. Supervivencia libre de recaída local en las pacientes con *BRCA1* (azul) y *BRCA2* (verde).

4.2. Análisis de los controles

4.2.1. Descripción de la muestra analizada

A continuación vamos a describir las principales características y evolución de pacientes con CM esporádico que recibieron CC en el IVO antes del 1/1/2010. En concreto disponemos de información de 813 pacientes en esta situación, de las cuales 45 (5,5%) fueron diagnósticas de CM por primera vez antes de 2006, 157 (19,3%) en 2006, 213 (26,2%) en 2007, 216 (26,6%) en 2008 y 182 (22,4%) en 2009.

4.2.2 Descripción de las principales características asociadas al CM primario

La Tabla 23 muestra un resumen de las principales características clínicas recogidas del CM primario.

Tabla 23. Características clínicas asociadas al CM primario en los controles

Total		Total	
Total	813 (100%)	Total	813 (100%)
Edad al diagnóstico		cT	
Media (DT)	56,3 (12,8)	Desconocido	3 (0,4%)
Mediana (RI)	55 (46-66)	Conocido	
<35 años	15 (1,8%)	T1-T2	780 (96,3%)
35-39	49 (6,0%)	T1	503 (62,1%)
40-44	105 (12,9%)	T2	277 (34,2%)
45-49	117 (14,4%)	T3-T4-Bilateral	30 (3,7%)
50-54	119 (14,6%)	T3-T4	20 (2,5%)
>=55 años	408 (50,2%)	Bilateral	10 (1,2%)
Status menopausia		cN	
Desconocido	1 (0,1%)	Desconocido	4 (0,5%)
Conocido		Conocido	
Premenopáusica	208 (25,6%)	N0	518 (63,7%)
Perimenopáusica	50 (6,2%)	>N0	291 (36,3%)
Postmenopáusica	554 (68,2%)	N1	222 (27,4%)
		N2	52 (6,4%)
		N3	17 (2,1%)

cT: tamaño tumoral clínico, cN: afectación ganglionar clínica

4.2.2.1. Edad

Las pacientes con CM esporádico tratadas mediante CC presentan una edad media al diagnóstico de 56,3 años y una edad mediana de 55 años. Quince pacientes (1,8%) fueron diagnosticadas antes de los 35 años, frente a 408 pacientes (50,2%) con 55 o más años de edad.

4.2.2.2. Estado hormonal

Respecto al estado hormonal en el momento del diagnóstico, 208 pacientes (25,6%) son premenopáusicas, 50 pacientes (6,2%) perimenopáusicas y 554 pacientes (68,2%) postmenopáusicas.

4.2.2.3. Estadio clínico

En la Tabla 23 se detalla la distribución de pacientes según tamaño tumoral clínico, con 780 pacientes (96,3%) con un $cT \leq 2$ y 30 (3,7%) con un $cT > 3$ o bilateral. También se muestra la distribución del estadio ganglionar clínico, con 291 pacientes (36,3%) con un $cN > 0$ frente a 518 pacientes (63,7%) sin afectación clínica ganglionar.

4.2.2.4. Tratamiento quirúrgico

A todas las pacientes se les realizó CC con márgenes quirúrgicos libres tras el diagnóstico de CM, con una media de 1,2 meses y mediana de 0,1 meses desde la fecha de diagnóstico. El 92,5% de las pacientes fueron operadas antes de los 3 meses desde el diagnóstico inicial.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

4.2.3. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario

4.2.3.1. Anatomía patológica

La Tabla 24 muestra las características AP del CM primario. En primer lugar debemos destacar que el tipo histológico predominante es el CDI, presente en 722 pacientes (88,8%) y la escasa frecuencia de carcinoma medular (0,9%). Hemos valorado la presencia de *tumor in situ asociado*, objetivando que 102 pacientes (19,1%) presentan esta característica, y en 25 pacientes (8,1%) existe *ILV*.

Tabla 24. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario en los controles.

	Total		Total
Total	813 (100%)	Total	813 (100%)
AP		Pn	
CDI	722 (88,8%)	N0	467 (57,4%)
Medular	7 (0,9%)	N1	265 (32,6%)
Carcinoma tubular	13 (1,6%)	N2	70 (8,6%)
CLI	70 (8,6%)	>=N3	11 (1,4%)
Otros	1 (0,1%)	Grado	
Tumor mixto	1 (0,1%)	Desconocido	78 (9,6%)
In Situ Asociado		I	208 (28,3%)
Desconocido	278 (34,2%)	II	310 (42,2%)
Conocido		III	217 (29,5%)
No	433 (80,9%)	Ki-67	
Sí	102 (19,1%)	Desconocido	701 (86,2%)
CDIS	102 (19,1%)	Conocido	
CLIS	0 (0,0%)	<=20	58 (51,8%)
Ambos	0 (0,0%)	>20	54 (48,2%)
ILV		RH	
Desconocido	506 (62,2%)	Negativos	169 (20,8%)
Conocido		Positivos	644 (79,2%)
No	282 (91,9%)	HER2	
Sí	25 (8,1%)	Negativo	663 (81,5%)
pT		Positivo	150 (18,5%)
T0	6 (0,7%)		
T1-T2	744 (91,5%)		
T3-T4	63 (7,7%)		

AP: anatomía patológica, CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante, CDIS: carcinoma ductal in situ, CLIS: carcinoma lobulillar in situ, ILV infiltración linfovascular, pT: estadio patológico tumoral, pN: estadio ganglionar patológico, RH: receptores hormonales

4.2.3.2. *Grado, Receptores Hormonales y Her2*

El 42,2% de las pacientes presentaron un *grado histológico* intermedio, la mayoría expresaron RH (79,2%) y una minoría sobreexpresó her2 (18,5%).

4.2.3.3. *Estadio patológico*

El 92,3% de las pacientes (750 pacientes) presentan un tamaño tumoral inferior a 5 cm. En 467 pacientes (57,4%) no existe afectación ganglionar (pN0), 265 pacientes (32,6%) presentan un estadio pN1, 70 (8,6%) un estadio pN2 y únicamente 11 (1,4%) un estadio pN3.

Por tanto, podemos concluir que el CM primario en el grupo control es más frecuente en mujeres con edad igual o superior a 55 años, postmenopáusicas, con tamaño tumoral pequeño, sin afectación ganglionar, con predominio histológico de CDI, grado II, sin presencia de componente in situ asociado, sin ILV asociada, con expresión de RH y ausencia de expresión de proteína HER2. El porcentaje de tumores con Ki67 > y < 20 es muy similar.

4.2.4. *Tratamiento sistémico*

4.2.4.1. *Tratamiento neoadyuvante*

En la Tabla 25 podemos ver que, de las 813 pacientes incluidas en el estudio, 153 (18,8%) recibieron un tratamiento neoadyuvante. En 130 (85,0%) de ellas fue QT y en 23 (15,0%) HT. El esquema de QT más empleado fueron las antraciclinas y taxanos (63,1%). De los pacientes que recibieron HT, 18 (78,3%) recibieron inhibidores aromatasa y 5 (21,7%) tamoxifeno.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

De los 153 pacientes con tratamiento neoadyuvante, conocemos la respuesta en 148, de los que 6 (4,1%) presentaron una RC al tratamiento.

Tabla 25. Tratamiento neoadyuvante administrado en el CM primario en los controles.

	Total
Total	813 (100%)
Reciben neoadyuvancia	
No	760 (81,2%)
Sí	153 (18,8%)
QT Neoadyuvante	130 (85,0%)
Antraciclinas	17 (13,1%)
Antraciclinas-Taxanos	82 (63,1%)
Antraciclinas-Taxanos-TTZ	31 (23,8%)
Otros	0 (0,0%)
HT Neoadyuvante	23 (15,0%)
Inhibidores Aromatasa	18 (78,3%)
Tamoxifeno	5 (21,7%)
RC	
Desconocido	5 (3,3%)
Conocido	
Sin respuesta completa	142 (95,9%)
Con respuesta completa	6 (4,1%)

QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, TTZ: trastuzumab, RC: respuesta completa

4.2.4.2. Tratamiento adyuvante

En la Tabla 26 se objetiva que todos los pacientes reciben tratamiento adyuvante, siendo la combinación de HT y RT el más frecuente que se aplica sobre 381 pacientes (46,9%). El esquema de QT empleado con mayor frecuencia es la combinación antraciclinas y taxanos (26,4%). El 100% de las pacientes recibieron RT, y en el 24,8% de pacientes se administró braquiterapia.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 26. Tratamiento adyuvante administrado en el CM primario en los controles.

	Total		Total
Total	813 (100%)	Total	813 (100%)
QT adyuvante		Esquema	
No	432 (53,1%)	Sólo RT	51 (6,3%)
Sí	381 (46,9%)	RT + QT	116 (14,3%)
Antraciclinas	7 (0,9%)	RT + HT	381 (46,9%)
Antraciclinas-Taxanos	215 (26,4%)	RT + QT + HT	265 (32,6%)
Antraciclinas-Taxanos-TTZ	97 (11,9%)	Braquiterapia	
Otros	62 (7,6%)	No	611 (75,2%)
HT adyuvante		Sí	202 (24,8%)
No	167 (20,5%)		
Sí	646 (79,5%)		
TAM+/-ALHRH	323 (39,7%)		
IA+/-ALHRH	288 (35,4%)		
Desconocido	35 (4,3%)		

QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, TAM: tamoxifeno, TTZ: trastuzumab, ALHRH: análogos de la LHRH, IA. Inhibidores de aromataasa, RT: radioterapia

4.2.5. Seguimiento de las pacientes analizadas.

Las pacientes incluidas en el estudio fueron seguidas desde la CC asociada al CM primario. Para estas pacientes tenemos una mediana de seguimiento de 86,3 meses.

4.2.5.1. Supervivencia global

De las 813 pacientes incluidas, 36 (4,4%) fallecieron durante el seguimiento, 34 (4,2%) por la enfermedad y 2 (0,2%) por otras causas. La Figura 42 muestra la curva de SG estimada para el total de pacientes siendo del 97,4% (IC95% 96,3-98,5%) a los 60 meses y del 94,1% (91,8-96,3%) a los 120 meses.

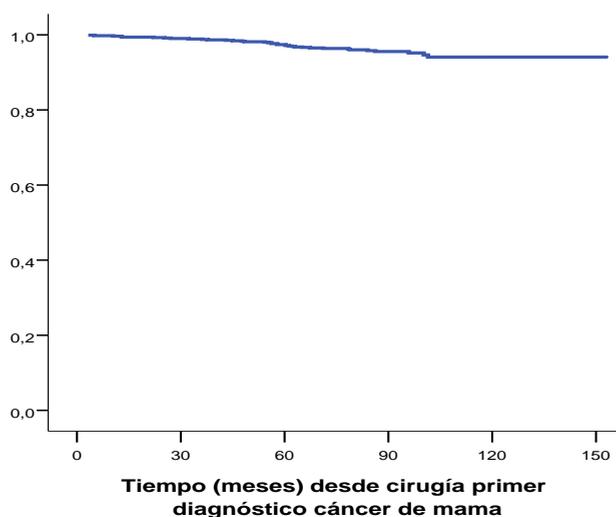


Figura 42. Curva de supervivencia estimada de las pacientes con CM esporádico.

La Tabla 27 muestra el análisis de la SG sobre las pacientes con CM esporádico. Se objetiva que el *estadio clínico N* es un predictor significativo de la SG del paciente ($p < 0,001$), con una supervivencia mayor en el grupo de pacientes sin afectación clínica ganglionar. Lo mismo ocurre con el *estadio patológico N* (p -valor=0,002). También se observa una relación significativa con el *estado de los RH* ($p=0,019$), con una mayor mortalidad en las pacientes con RH negativos. Asimismo, existe una fuerte relación con el *tratamiento neoadyuvante*, presentando una mayor mortalidad los pacientes que recibieron QT neoadyuvante ($p=0,001$) y menor mortalidad en los pacientes con HT neoadyuvante, aunque no ha sido posible ajustar un modelo de supervivencia para esta última característica al no producirse ninguna muerte entre los pacientes que recibieron la HT neoadyuvante.

Algo similar ocurre con el *tratamiento adyuvante*, donde podemos ver que haber recibido tratamiento QT se relaciona con una mayor mortalidad ($p < 0,001$) y haber recibido HT con una menor mortalidad ($p=0,019$). Es posible que esta relación no sea debida exclusivamente al tratamiento en sí, sino a que la QT se haya administrado en tumores más agresivos y la HT en menos agresivos.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 27. Mortalidad registrada según características basales en los controles.

	No fallecen	Fallecen	HR	IC (95%)		P
Total	777 (95,6%)	36 (4,4%)				
Edad al diagnóstico			0,991	0,965	1,017	0,478
Media (DT)	56,3 (12,7)	54,8 (14,8)				
Mediana (RI)	55 (46-66)	50 (45-65)				
<=35 años	22 (91,7%)	2 (8,3%)				
36-49 años	246 (93,9%)	16 (6,1%)				
>=50 años	509 (96,6%)	18 (3,4%)				
Status menopausia						0,620
Premenopáusica	197 (94,7%)	11 (5,3%)	(línea base)			
Perimenopáusica	47 (94,0%)	3 (6,0%)	1,098	0,306	3,940	0,886
Postmenopáusica	532 (96,0%)	22 (4,0%)	0,733	0,355	1,512	0,400
cT						0,628
T1-T2	746 (95,6%)	34 (4,4%)	(línea base)			
T3-T4-Bilateral	28 (93,3%)	2 (6,7%)	1,423	0,341	5,933	
cN						<0,001
N0	508 (98,1%)	10 (1,9%)	(línea base)			
>N0	265 (91,1%)	26 (8,9%)	4,981	2,400	10,338	
In Situ Asociado						0,612
No	410 (94,7%)	23 (5,3%)	(línea base)			
Sí	96 (94,1%)	6 (5,9%)	1,283	0,512	3,116	
pT						0,520
T1-T2	716 (95,5%)	34 (4,5%)	(línea base)			
T3-T4	61 (96,8%)	2 (3,2%)	0,626	0,150	2,608	
pN						0,002
N0	456 (97,6%)	11 (2,4%)	(línea base)			
>N0	321 (92,8%)	25 (7,2%)	3,090	1,520	6,279	
ILV						-
No	252 (89,4%)	30 (10,6%)	(línea base)			
Sí	25 (89,5%)	0 (0,0%)	-	-	-	
Grado						0,142
I	201 (96,6%)	7 (3,4%)	(línea base)			
II	297 (95,8%)	13 (4,2%)	1,308	0,522	3,280	0,567
III	201 (92,6%)	16 (7,4%)	2,246	0,923	5,461	0,074
RH						0,019
Negativos	156 (92,3%)	13 (7,7%)	(línea base)			
Positivos	621 (96,4%)	23 (3,6%)	0,444	0,225	0,877	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

		No fallecen	Fallecen	HR	IC (95%)	p
HER2						0,080
Negativo	638 (96,2%)	25 (3,8%)	(línea base)			
Positivo	139 (92,7%)	11 (7,3%)	1,883	0,926	3,830	
Total		777 (95,6%)	36 (4,4%)			
QT neoadyuvante						0,001
No	660 (96,6%)	23 (3,4%)	(línea base)			
Sí	117 (90,0%)	13 (10,0%)	3,084	1,562	6,090	
HT neoadyuvante						-
No	754 (95,4%)	36 (4,6%)	(línea base)			
Sí	23 (100%)	0 (0%)	-	-	-	
QT adyuvante						<0,001
No	426 (98,6%)	6 (1,4%)	(línea base)			
Sí	351 (92,1%)	30 (7,9%)	5,783	2,407	13,895	
HT adyuvante						0,019
No	154 (92,2%)	13 (7,8%)	(línea base)			
Sí	623 (96,4%)	23 (3,6%)	0,442	0,224	0,872	
Braquiterapia						0,924
No	584 (95,6%)	27 (4,4%)	(línea base)			
Sí	193 (95,5%)	9 (4,5%)	0,964	0,453	2,051	

cT: tamaño tumoral clínico, cN: afectación ganglionar clínica, pT: tamaño tumoral patológico, pN. Afectación ganglionar patológica, ILV: infiltración linfocelular, RH: receptores hormonales, QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia

A continuación vamos a definir un modelo multivariante con aquellas variables significativas desde el punto de vista univariante para un nivel de significación del 10%, utilizando para la construcción del modelo final un procedimiento secuencial por pasos. La Tabla 28 muestra el modelo final, donde podemos ver que las únicas variables predictoras independientes de la mortalidad de este tipo de pacientes son el estadio clínico N, el tratamiento con QT neoadyuvante y el tratamiento con QT adyuvante.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 28. Ajuste de un modelo de supervivencia global según características basales en los controles.

	Modelo univariante			Modelo multivariante				
	HR	IC (95%)		P	HR	IC (95%)		p
cN				<0,001				0,012
N0	(línea base)				(línea base)			
>N0	4,981	2,4	10,338		2,647	1,234	5,678	
pN				0,002				0,372
N0	(línea base)							
>N0	3,09	1,52	6,279					
RH				0,019				0,235
Negativos	(línea base)							
Positivos	0,444	0,225	0,877					
HER2				0,08				0,137
Negativo	(línea base)							
Positivo	1,883	0,926	3,83					
QTneoadyuvante				0,001				0,001
No	(línea base)				(línea base)			
Sí	3,084	1,562	6,09		3,369	1,677	6,768	
QT adyuvante				<0,001				0,001
No	(línea base)				(línea base)			
Sí	5,783	2,407	13,895		4,739	1,882	11,931	
HT adyuvante				0,019				0,200
No	(línea base)							
Sí	0,442	0,224	0,872					

HR: hazard ratio, p: p-valor; IC: intervalo de confianza, N: afectación ganglionar; cN: afectación ganglionar clínica; pN: afectación ganglionar patológica, RH: receptores hormonales; QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia

4.2.5.2. Supervivencia cáncer específica

Como hemos comentado anteriormente, de las 36 pacientes que fallecen durante el seguimiento, únicamente 2 lo hacen por otras causas, por lo que la SG y la SCE serán muy similares. La Figura 43 muestra la curva estimada de SCE que es del 97,6% (IC95% 96,6-98,7%) a los 60 meses y del 94,3% (92,1-96,5%) a los 120 meses.

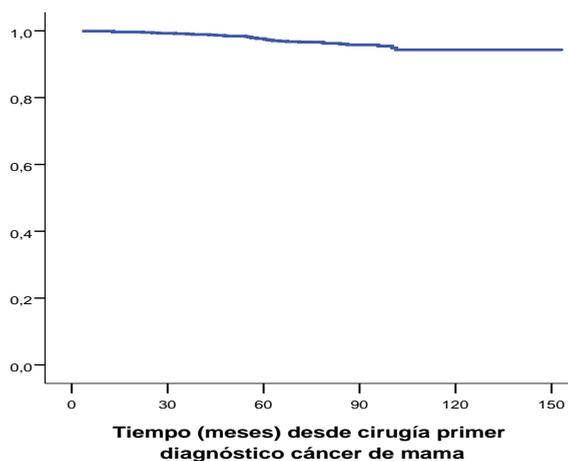


Figura 43. Curva de supervivencia cáncer específica estimada en pacientes con CM esporádico.

4.2.5.3. Salpingooforectomía bilateral profiláctica

A lo largo del seguimiento se ha registrado la realización de SOBP en estas pacientes, así como la fecha en la que se produce. De las 813 pacientes con CM esporádico y CC analizadas, únicamente en 1 (0,1%) se realizó SOBP y fue después de la primera recaída.

4.2.5.4. Cirugía de reducción de riesgo de cáncer de mama

Ninguna de las 813 pacientes incluidas en el análisis recibió una CRR de CM durante el seguimiento realizado.

4.2.6. Recaídas

4.2.6.1. Recaída durante el seguimiento

A lo largo del seguimiento se ha registrado la primera recaída tras el diagnóstico de CM. De las 813 pacientes incluidas en el estudio, 98 (12,1%) recaen a lo largo del seguimiento, siendo esta primera recaída una RLR en 27 pacientes (27,6%), una recaída en la mama contralateral en 12 pacientes (12,2%) y una recaída a distancia en 59 pacientes (60,2%).

La Tabla 29 resume el porcentaje de recaídas y el tipo de la primera recaída observados en los dos grupos de pacientes considerados.

Tabla 29. Recaída a lo largo del seguimiento en los controles

	Total
Total	813 (100%)
Recaída	
No	715 (87,9%)
Sí	98 (12,1%)
Tipo	
Locorregional	27 (27,6%)
Contralateral	12 (12,2%)
A distancia	59 (60,2%)
Tratamiento	
Sistémico	2 (2,0%)
Cirugía	39 (39,8%)
QT	37 (37,8%)
HT	12 (12,2%)
RT	1 (1,0%)
No consta	7 (7,1%)

QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, RT. Radioterapia

Se ha recogido la fecha de la primera recaída, con una mediana hasta la recaída de 41,0 meses desde la CC para los 98 pacientes que recaen durante el seguimiento. Podemos por tanto calcular el tiempo libre de recaída desde la fecha de la CC, considerando como censuras los pacientes que fallecen antes de la recaída (3 pacientes) o abandonan el estudio libres de recaída. La Figura 44 muestra la curva de supervivencia libre de recaída estimada para el total de pacientes analizadas. La SLR estimada es del 90,8% (IC95% 88,9-92,8%) a los 60 meses y del 84,6% (IC95% 79,9-89,3%) a los 120 meses. La mediana estimada de tiempo libre de recaída es superior a los 153,3 meses (máximo seguimiento registrado sobre estos pacientes).

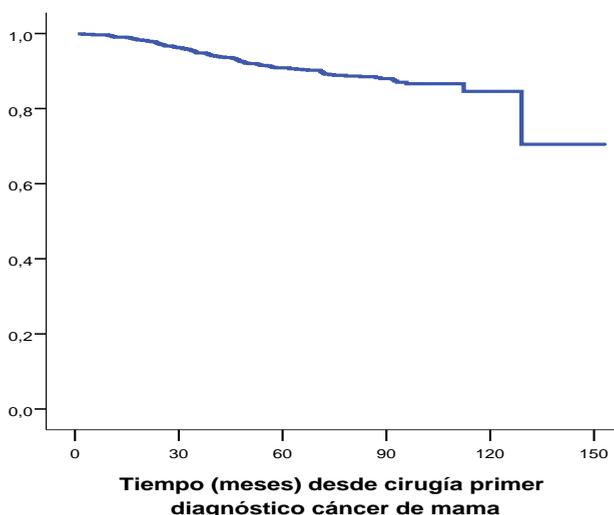


Figura 44. Supervivencia libre de recaída en las pacientes con CM esporádico.

4.2.6.2. *Recaída global en relación a factores clínicopatológicos y terapéuticos*

La Tabla 30 muestra la distribución de recaídas según los valores observados en las principales características basales consideradas en el presente estudio, junto con el ajuste de un modelo de regresión de Cox univariante para cada una de dichas características.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 30. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída en los controles.

	No recaída	Recaída	HR	IC (95%)		p
Total	715 (87,9%)	98 (12,1%)				
Edad al diagnóstico			0,968	0,952	0,985	<0,001
Media (DT)	56,9 (12,8)	51,9 (12,4)				
Mediana (RI)	55 (47-67)	49 (43-61)				
<=35 años	20 (83,3%)	4 (16,7%)				
36-49 años	213 (81,3%)	49 (18,7%)				
>=50 años	482 (91,5%)	45 (8,5%)				
Total	715 (87,9%)	98 (12,1%)				
Status menopausia						<0,001
Premenopáusica	168 (80,8%)	40 (19,2%)	(línea base)			
Perimenopáusica	43 (86,0%)	7 (14,0%)	0,673	0,300	1,506	0,335
Postmenopáusica	503 (90,8%)	51 (9,2%)	0,433	0,286	0,565	<0,001
cT						0,243
T1-T2	688 (88,2%)	92 (11,8%)	(línea base)			
T3-T4-Bilateral	24 (80,0%)	6 (20,0%)	1,639	0,715	3,758	
cN						<0,001
N0	471 (90,9%)	47 (9,1%)	(línea base)			
>N0	240 (82,5%)	51 (17,5%)	2,111	1,420	3,139	
Total	715 (87,9%)	98 (12,1%)				
In Situ Asociado						0,586
No	377 (87,1%)	56 (12,9%)	(línea base)			
Sí	88 (86,3%)	14 (13,7%)	1,178	0,654	2,123	
pT						0,709
T1-T2	659 (87,9%)	91 (12,1%)	(línea base)			
T3-T4	56 (88,9%)	7 (11,1%)	0,864	0,400	1,865	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

pN						0,005
NO	424 (90,8%)	43 (9,2%)	(línea base)			
>NO	291 (84,1%)	55 (15,9%)	1,772	1,189	2,641	
ILV						0,145
No	206 (73,0%)	76 (27,0%)	(línea base)			
Sí	22 (88,0%)	3 (12,0%)	0,424	0,134	1,344	
Grado						0,041
I	187 (89,9%)	21 (10,1%)	(línea base)			
II	273 (88,1%)	37 (11,9%)	1,376	0,811	2,335	0,410
III	178 (82,0%)	39 (18,0%)	1,985	1,180	3,338	0,018
RH						0,060
Negativos	142 (84,0%)	27 (16,0%)	(línea base)			
Positivos	573 (89,0%)	71 (11,0%)	0,653	0,419	1,017	
HER2						<0,001
Negativo	597 (90,0%)	66 (10,0%)	(línea base)			
Positivo	118 (78,7%)	32 (21,3%)	2,252	1,476	3,436	
QT neoadyuvante						<0,001
No	614 (89,9%)	69 (10,1%)	(línea base)			
Sí	101 (77,7%)	29 (22,3%)	2,389	1,547	3,691	
HT neoadyuvante						0,220
No	693 (87,7%)	97 (12,3%)	(línea base)			
Sí	22 (95,7%)	1 (4,3%)	0,291	0,040	2,095	
QT adyuvante						<0,001
No	401 (92,8%)	31 (7,2%)	(línea base)			
Sí	314 (82,4%)	67 (17,6%)	2,651	1,731	4,059	
HT adyuvante						0,052
No	140 (83,8%)	27 (16,2%)	(línea base)			
Sí	575 (89,0%)	71 (11,0%)	0,644	0,413	1,003	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Braquiterapia						0,117
No	544 (59,0%)	67 (11,0%)	(línea base)			
Sí	171 (84,7%)	31 (15,3%)	1,406	0,918	2,152	

HR. Hazard ratio, p: p-valor, IC: intervalo e confianza, cT: estadio clínico del tumor, cN: estadio ganglionar clínico, pT: estadio patológico del tumor, pN: estadio ganglionar patológico, ILV:infiltración linfovascular,RH:Receptores hormonales QT:Quimioterapia, HT: hormonoterapia

En la Tabla 30 podemos ver que la edad al diagnóstico y el estado menopáusico son variables muy significativas en el análisis de la SLR, con un efecto protector sobre las pacientes de más edad. En concreto para el caso de la edad se observa un descenso medio de un 3,2% del HR asociado a la recaída por cada año de más de la paciente. Se observa también un efecto negativo del estadio ganglionar clínico positivo de las pacientes sobre la SLR, y lo mismo ocurre con el estadio ganglionar patológico.

El grado histológico es también un factor significativo, con peor pronóstico de las pacientes con mayor grado. Los RH rozan la significación estadística, mientras que el HER2 es muy significativo, con mejor comportamiento para las pacientes con HER2 negativo. Del mismo modo, existe un peor comportamiento respecto a la recaída en los pacientes que han recibido QT neoadyuvante, con una supervivencia libre de recaída mayor en las pacientes que no reciben este tratamiento. Lo mismo ocurre con la QT adyuvante, mientras que la HT adyuvante tiene un efecto protector que roza la significación estadística.

La Tabla 31 muestra el modelo multivariante asociado a la supervivencia libre de progresión para las pacientes con CM esporádico. En el modelo final las variables con un valor pronóstico significativo estadísticamente son el HER2, el haber recibido QT como tratamiento neoadyuvante o el haber recibido QT como tratamiento adyuvante.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 31. Ajuste de un modelo de supervivencia libre de recaída según características basales en los controles.

	Modelo univariante				Modelo multivariante			
	HR	IC (95%)		p	HR	IC (95%)		p
Edad al diagnóstico	0,968	0,952	0,985	<0,001				0,197
Status menopausia				<0,001				0,144
Premenopáusica	(línea base)							
Perimenopáusica	0,673	0,300	1,506	0,335				0,902
Postmenopáusica	0,433	0,286	0,565	<0,001				0,073
cN				<0,001				0,089
NO	(línea base)							
>NO	2,111	1,420	3,139					
pN				0,005				0,161
NO	(línea base)							
>NO	1,772	1,189	2,641					
Grado				0,041				0,114
I	(línea base)							
II	1,376	0,811	2,335	0,410				0,234
III	1,985	1,180	3,338	0,018				0,037
RH				0,060				0,921
Negativos	(línea base)							
Positivos	0,653	0,419	1,017					
HER2				<0,001				0,009
Negativo	(línea base)				(línea base)			
Positivo	2,252	1,476	3,436		1,787	1,159	2,757	
QT neoadyuvante				<0,001				<0,001
No	(línea base)				(línea base)			
Sí	2,389	1,547	3,691		2,591	1,664	4,036	
QT adyuvante				<0,001				<0,001
No	(línea base)				(línea base)			
Sí	2,651	1,731	4,059		2,576	1,667	3,982	
HT adyuvante				0,052				0,836
No	(línea base)							
Sí	0,644	0,413	1,003					

cN: afectación ganglionar clínica, pN: afectación patológica ganglionar, RH:Receptores hormonales, QT. Quimioterapia, HT: hormonoterapia

Podemos concluir que las pacientes con CM esporádico recaen más de forma global cuando son jóvenes (edad inferior a 49 años), premenopáusicas, con afectación clínica ganglionar, grado histológico alto, expresan her2 y aquéllas que han recibido QT neoadyuvante o adyuvante. En el análisis multivariante mantienen su significación el status her2 y la administración de QT neo/adyuvante.

4.2.6.3. Recaída locorregional en relación a factores clínicopatológicos y terapéuticos

Además de la primera recaída, se ha registrado la presencia de una RLR, así como el instante en que se produce y sus características. Como hemos objetivado en la Tabla 29, 27 (3,3%) de las 813 pacientes incluidas en el estudio tienen una primera recaída local, y ninguna recaee locorregionalmente después de dicha primera recaída. Por lo tanto, únicamente 27 pacientes (3,3%) recaen locorregionalmente durante el seguimiento. La Tabla 32 resume el porcentaje de recaídas locorregionales y sus principales características.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 32. Recaída locorregional en las pacientes incluidas en el estudio.

Total	Total	Total	Total
	813 (100%)		813 (100%)
Recaída Locorregional		Recaída locorregional	
No	786 (96,7%)	No	786 (96,7%)
Sí	27 (3,3%)	Sí	27 (3,3%)
Lugar		HER2	
Mama	25 (92,6%)	Negativo	15 (55,6%)
Axila Gg	1 (3,7%)	Positivo	12 (44,4%)
Supraclavicular Gg	1 (3,7%)	Ki-67	
AP		<=20	6 (22,2%)
CDIS/CLIS	4 (14,8%)	>20	18 (66,7%)
CDI	21 (77,8%)	Tto Sistémico	1 (3,7%)
CLI	2 (7,4%)	Cirugía	26 (96,3%)
Cuadrante		Mastectomía	21 (81,5%)
Mismo que al dgco	20 (74,1%)	Segunda CC	5 (18,5%)
Otro	7 (25,9%)	Tto neoadyuvante	
Grado		Ninguno	25 (92,6%)
I	0 (0,0%)	Quimioterapia	1 (3,7%)
II	11 (40,7%)	Desconocido	1 (3,7%)
III	16 (59,3%)	Tto adyuvante	
Componente In Situ		Ninguno	1 (3,7%)
No	15 (55,6%)	Quimioterapia	27 (92,6%)
Sí	12 (44,4%)	Ambos	1 (3,7%)
ILV		RT adyuvante	
No	19 (70,4%)	No	20 (74,1%)
Sí	7 (25,9%)	Sí	7 (25,9%)
Desconocido	1 (3,7%)		
RH			
Negativos	13 (48,1%)		
Positivos	14 (51,9%)		

Gg: ganglionar, CDIS:carcinoma ductal in situ, CLIS: carcinoma lobulillar in situ, CDI. Carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante, Dgco: diagnóstico, RH: receptores hormonales, Tto: tratamiento, CC. cirugía conservadora, RT: radioterapia.

Mayoritariamente, la RLR en estas pacientes es en forma de CDI (77,8%), sucede en el mismo cuadrante que el CM primario (74,1%), presentan grado histológico alto (59,3%), her2 negativo (55,6%), y RH positivos (51,9%).

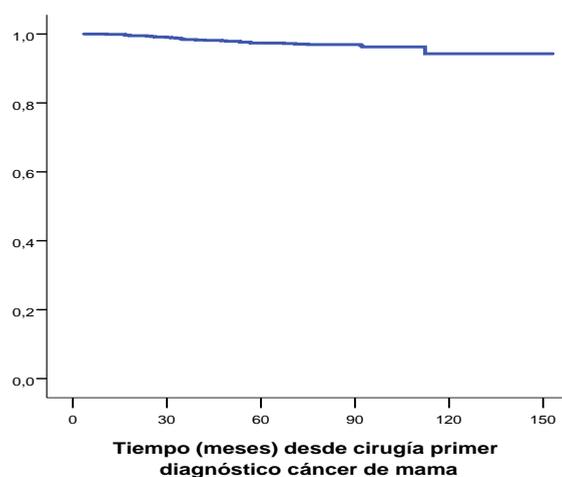


Figura 45. Supervivencia libre de recaída local en las pacientes con CM esporádico.

También se ha recogido la fecha de la primera RLR, por lo que podemos calcular el tiempo libre de RLR desde la fecha de la CC. La Figura 45 muestra la curva de SLR locorregional estimada para el total de pacientes analizadas. El tiempo mediano hasta la RLR para los 27 pacientes que recaen locorregionalmente durante el seguimiento es de 39,3 meses. La SLR local estimada es del 97,6% (IC95% 96,5-98,6%) a los 60 meses y del 94,3% (IC95% 90,1-98,4%) a los 120. La mediana estimada de tiempo libre de RLR no se alcanza con el seguimiento realizado, por lo que es mayor de 153,3 meses.

La Tabla 33 muestra el ajuste de un modelo de regresión de Cox para la SLR locorregional para cada una de las características basales de interés. Hay que tener en cuenta que la incidencia de este tipo de problema es muy reducida sobre la población objeto de estudio, lo que dificultará la detección de factores pronóstico estadísticamente significativos a partir de los datos analizados. Podemos ver que el estado respecto a la menopausia es un factor pronóstico de recaída local significativo ($p=0,032$), con un efecto protector sobre las pacientes postmenopáusicas.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Los estadios clínicos T y N son también factores significativos ($p=0,006$ y $0,009$, respectivamente), con una mayor RLR en los pacientes con valores mayores en ambas variables. Lo mismo ocurre con el estadio patológico N ($p=0,034$). Otro factor relacionado con la SLR locorregional es el HER2, con menor presencia de RLR en los pacientes que no lo sobreexpresan.

Tabla 33. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída locorregional.

	No recaída local	Recaída local	HR	IC (95%)		p
Total	786 (96,7%)	27 (3,3%)				
Edad al diagnóstico			0,977	0,947	1,008	0,147
Media (DT)	56,4 (12,8)	52,8 (13,5)				
Mediana (RI)	55 (46-66)	49 (43-60)				
<=35 años	23 (95,8%)	1 (4,2%)				
36-49 años	248 (94,7%)	14 (5,3%)				
>=50 años	515 (97,7%)	12 (2,3%)				
Status menopausia						0,032
Premenopáusica	196 (84,2%)	12 (5,8%)	(línea base)			
Perimenopáusica	47 (94,0%)	3 (6,0%)	1,011	0,285	3,583	0,978
Postmenopáusica	542 (97,8%)	12 (2,2%)	0,362	0,565	0,807	0,013
cT						0,006
T1-T2	757 (97,1%)	23 (2,9%)	(línea base)			
T3-T4-Bilateral	26 (86,7%)	4 (13,3%)	4,418	1,517	12,869	
cN						0,009
N0	507 (97,9%)	11 (2,1%)	(línea base)			
>N0	275 (94,5%)	16 (5,5%)	2,796	1,296	6,030	
In Situ Asociado						0,478
No	417 (96,3%)	16 (3,7%)	(línea base)			
Sí	100 (98,0%)	2 (2,0%)	0,587	0,134	2,562	
pT						0,577
T1-T2	726 (96,8%)	24 (3,2%)	(línea base)			
T3-T4	60 (95,2%)	3 (4,8%)	1,408	0,423	4,686	
pN						0,034
N0	457 (97,9%)	10 (2,1%)	(línea base)			
>N0	329 (95,1%)	17 (4,9%)	2,330	1,067	5,090	
ILV						0,458
No	258 (91,5%)	24 (8,5%)	(línea base)			
Sí	24 (96,0%)	4 (4,0%)	0,469	0,063	3,471	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Grado						0,430
I	202 (97,1%)	6 (2,9%)	(línea base)			
II	300 (96,8%)	10 (3,2%)	1,160	0,422	3,193	0,774
III	206 (94,9%)	11 (5,1%)	1,803	0,667	4,877	0,246
	No recaída local	Recaída local	HR	IC (95%)		p
Total	786 (96,7%)	27 (3,3%)				
RH						0,085
Negativos	160 (94,7%)	9 (5,3%)	(línea base)			
Positivos	626 (97,2%)	18 (2,8%)	0,494	0,222	1,101	
HER2						0,001
Negativo	648 (97,7%)	15 (2,3%)	(línea base)			
Positivo	138 (92,0%)	12 (8,0%)	3,560	1,665	7,608	
QTneoadyuvante						0,145
No	663 (97,1%)	20 (2,9%)	(línea base)			
Sí	123 (94,6%)	7 (5,4%)	1,898	0,802	4,492	
HT neoadyuvante						0,915
No	764 (96,7%)	26 (3,3%)	(línea base)			
Sí	22 (95,7%)	1 (4,3%)	1,116	0,150	8,283	
QT adyuvante						0,320
No	420 (97,2%)	12 (2,8%)	(línea base)			
Sí	366 (96,1%)	15 (3,9%)	1,470	0,688	3,141	
HT adyuvante						0,088
No	158 (94,6%)	9 (5,4%)	(línea base)			
Sí	628 (97,2%)	18 (2,8%)	0,499	0,224	1,110	
Braquiterapia						0,696
No	590 (96,6%)	21 (3,4%)	(línea base)			
Sí	196 (97,0%)	6 (3,0%)	0,834	0,336	2,069	

HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, p:p-valor, cT: tamaño tumoral clínico, cN: afectación ganglionar clínica, pT: tamaño tumoral patológico, pN: afectación ganglionar patológica, RH: Receptores hormonales, QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia

La Tabla 34 muestra el ajuste de un modelo multivariante de la SLR locorregional con aquellos factores significativos desde el punto de vista univariante. Podemos ver que, en el modelo multivariante, son significativos el estadio clínico T, el estadio clínico N y el valor de HER2.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 34. Análisis multivariante de la supervivencia libre de recaída locorregional.

	Modelo univariante			Modelo multivariante				
	HR	IC (95%)		p	HR	IC (95%)		p
Status menopausia				0,032				0,065
Premenopáusica	(línea base)							
Perimenopáusica	1,011	0,285	3,583	0,978				0,130
Postmenopáusica	0,362	0,565	0,807	0,013				0,030
cT				0,006				0,005
T1-T2	(línea base)				(línea base)			
T3-T4-Bilateral	4,418	1,517	12,869		4,659	1,605	13,526	
cN				0,009				0,006
N0	(línea base)				(línea base)			
>N0	2,796	1,296	6,030		2,929	1,354	6,337	
pN				0,034				0,149
N0	(línea base)							
>N0	2,330	1,067	5,090					
RH				0,085				0,303
Negativos	(línea base)							
Positivos	0,494	0,222	1,101					
HER2				0,001				0,001
Negativo	(línea base)				(línea base)			
Positivo	3,560	1,665	7,608		3,850	1,799	8,239	
HT adyuvante				0,088				0,341
No	(línea base)							
Sí	0,499	0,224	1,110					

HR: hazard ratio, p: p-valor, IC: intervalo de confianza, cT: tamaño tumoral clínico, cN: afectación ganglionar clínica, pN: tamaño tumoral patológico, RH: receptores hormonales, HT: Hormonoterapia.

4.3. Comparación de las características basales entre pacientes con mutación y esporádicos

Como hemos visto anteriormente, hemos considerado para este estudio 986 pacientes diagnosticadas de CM antes del 1/1/2010 que recibieron CC y RT adyuvante. De este grupo, 173 pacientes eran portadoras de la mutación *BRCA1* o *BRCA2* y 813 eran no portadoras. En las Secciones previas hemos analizado en detalle ambos grupos de pacientes, valorando sus características basales y su evolución. A continuación vamos a estudiar las diferencias basales existentes entre ambos grupos de pacientes.

4.3.1. Características clínicas

La Tabla 35 muestra un resumen de las principales características clínicas recogidas durante el diagnóstico de CM primario, tanto para el total de pacientes portadoras de la mutación incluidas en el estudio como para las no portadoras (CM esporádico).

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 35. Características clínicas asociadas al CM primario.

	Total	Mutadas	No mutadas	p-valor
Total	986 (100%)	173 (100%)	813 (100%)	
Edad al diagnóstico				<0,001
Media (DT)	54,0 (13,3)	43,1 (9,5)	56,3 (12,8)	
Mediana (RI)	52 (44-64)	43 (35-49)	55 (46-66)	
<35 años	52 (5,3%)	37 (21,4%)	15 (1,8%)	
35-39	81 (8,2%)	32 (18,5%)	49 (6,0%)	
40-44	135 (13,7%)	30 (17,3%)	105 (12,9%)	
45-49	149 (15,1%)	32 (18,5%)	117 (14,4%)	
50-54	141 (14,3%)	22 (12,7%)	119 (14,6%)	
>=55 años	428 (43,4%)	20 (11,6%)	408 (50,2%)	
Status menopausia				<0,001
Desconocido	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	
Conocido				
Premenopáusica	327 (33,2%)	119 (68,8%)	208 (25,6%)	
Perimenopáusica	63 (6,4%)	13 (7,5%)	50 (6,2%)	
Postmenopáusica	595 (60,4%)	41 (23,7%)	554 (68,2%)	
cT				
Desconocido	9 (0,9%)	6 (3,5%)	3 (0,4%)	
Conocido				0,823
T1-T2	940 (96,2%)	160 (95,8%)	780 (96,3%)	
T3-T4	37 (3,8%)	7 (4,2%)	30 (3,7%)	
cN				
Desconocido	9 (0,9%)	6 (3,5%)	3 (0,4%)	
Conocido				0,005
NO	644 (66%)	126 (75,4%)	518 (64,0%)	
>NO	332 (34%)	41 (24,6%)	291 (36,0%)	

cT: tamaño tumoral clínico, cN: afectación ganglionar clínica

En la Tabla 35 podemos ver que existen diferencias significativas en la edad al diagnóstico entre las pacientes con y sin este tipo de mutación ($p < 0,001$), ya que mientras las pacientes con mutación son diagnosticadas con una edad media de 43,1 años (IC95% 41,7-44,5 años), las pacientes sin mutación son diagnosticadas con una edad media de 56,3 años (IC95% 55,4-57,2 años). La Figura 46 muestra los diagramas de cajas asociados a ambos tipos de pacientes, donde podemos ver los cuartiles de ambas distribuciones.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tenemos por tanto que las pacientes que presentan la mutación y son diagnosticadas de CM tienen una edad al diagnóstico del primer cáncer de mama 13,2 años menor (IC95% 11,2-15,2) que las que no presentan la mutación.

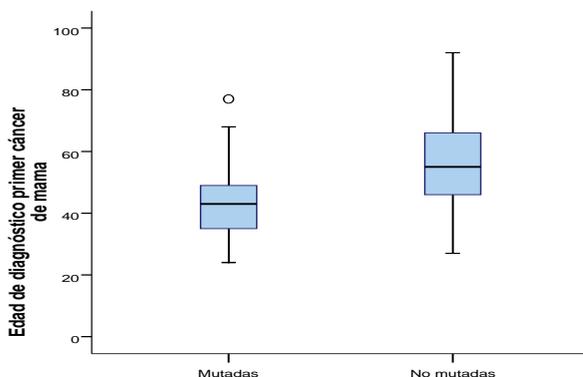


Figura 46. Distribución de la edad de diagnóstico del CM primario según la presencia o no de la mutación.

También se observan diferencias muy significativas en el estado respecto a la menopausia ($p < 0,001$), con presencia muy superior de pacientes postmenopáusicas en el grupo de no mutadas, efecto lógico de la diferencia de edad de ambos grupos de pacientes. La Figura 47 muestra gráficamente estas diferencias.

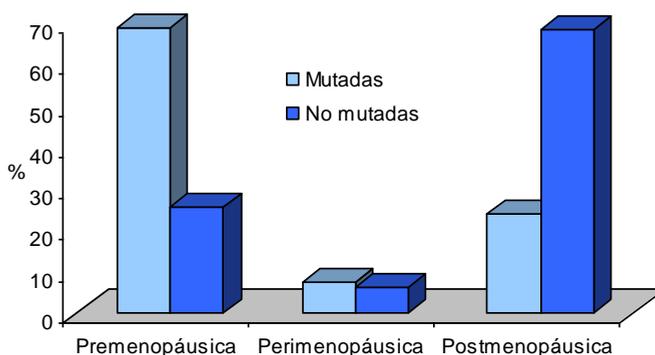


Figura 47. Distribución del estado menopáusico según la presencia o no de la mutación.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

El estadio clínico T es similar en ambos grupos ($p=0,823$), mientras que el estadio clínico N presenta diferencias muy significativas ($p=0,005$). Existe una mayor proporción de pacientes con afectación ganglionar en el grupo de no mutadas. En la Figura 48 podemos ver gráficamente estas diferencias.

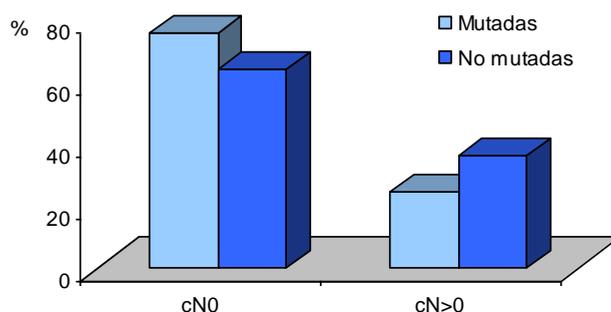


Figura 48. Distribución del estadio clínico N según la presencia o no de la mutación.

Por tanto, respecto a las características clínicas podemos concluir que las pacientes portadoras de mutación *BRCA* son más jóvenes en el momento del diagnóstico, premenopáusicas y no presentan afectación ganglionar clínica.

4.3.2. Características anatomopatológicas

Tabla 36. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario

	Total	Mutadas	No mutadas	p-valor
Total	986 (100%)	173 (100%)	813 (100%)	
Anatomía patológica				0,458
CDI	880 (89,2%)	158 (91,3%)	722 (88,8%)	
CLI	80 (8,1%)	10 (5,8%)	70 (8,6%)	
Otros	26 (2,6%)	5 (2,9%)	21 (2,6%)	
In Situ Asociado				0,638
Desconocido	306 (31,0%)	28 (16,2%)	278 (34,2%)	
Conocido				
No	548 (80,6%)	115 (79,3%)	433 (80,9%)	
Sí	132 (19,4%)	30 (20,7%)	102 (19,1%)	
CDIS	127 (18,7%)	25 (17,2%)	102 (19,1%)	
CLIS	4 (0,6%)	4 (2,8%)	0 (0%)	
Ambos	1 (0,1%)	1 (0,7%)	0 (0%)	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

pT				
Desconocido	1 (0,1%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0,046
Conocido				
T0-T1-T2	916 (93%)	166 (96,5%)	750 (92,3%)	
T0	12 (1,2%)	12 (7,0%)	0 (0,0%)	
T1-T2	904 (91,8%)	154 (89,5%)	750 (92,3%)	
T3-T4	69 (7%)	6 (3,5%)	63 (7,7%)	
pN				
Desconocido	2 (0,2%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	0,004
Conocido				
N0	586 (59,6%)	119 (69,6%)	467 (57,4%)	
>N0	398 (40,4%)	52 (30,4%)	346 (42,6%)	
N1	304 (30,9%)	39 (22,8%)	265 (32,6%)	
N2	77 (7,8%)	7 (4,1%)	70 (8,6%)	
>=N3	17 (1,7%)	6 (3,5%)	11 (1,4%)	
ILV				
Desconocido	574 (58,2%)	68 (39,3%)	506 (62,2%)	0,009
Conocido				
No	368 (89,3%)	86 (81,9%)	282 (91,9%)	
Sí	44 (10,7%)	19 (18,1%)	25 (8,1%)	
Grado				
Desconocido	114 (11,6%)	36 (20,8%)	78 (9,6%)	<0,001
Conocido				
I	219 (25,1%)	11 (8,0%)	208 (28,3%)	
II	362 (41,5%)	52 (38,0%)	310 (42,2%)	
III	291 (33,4%)	74 (54,0%)	217 (29,5%)	
Ki-67				
Desconocido	841 (85,3%)	140 (80,9%)	701 (86,2%)	0,239
Conocido				
<=20	71 (49%)	13 (39,4%)	58 (51,8%)	
>20	74 (51%)	20 (60,6%)	54 (48,2%)	
RH				
Desconocido	6 (0,6%)	6 (3,5%)	0 (0,0%)	<0,001
Conocido				
Negativos	258 (26,3%)	89 (53,3%)	169 (20,8%)	
Positivos	722 (73,7%)	78 (46,7%)	644 (79,2%)	
HER2				
Desconocido	57 (5,8%)	57 (32,9%)	0 (0,0%)	0,018
Conocido				
Negativo	768 (82,7%)	105 (90,5%)	663 (81,5%)	
Positivo	161 (17,3%)	11 (9,5%)	150 (18,5%)	

CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante, CDIS: carcinoma ductal in situ, CLIS: carcinoma lobulillar in situ, pT: tamaño tumoral patológico, pN: afectación ganglionar patológica, ILV: infiltración linfovascular, RH: receptores hormonales

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Como hemos comentado anteriormente, a todas las pacientes se les realizó CC con MQ libres tras el diagnóstico de CM. La Tabla 36 muestra las características AP del CM diagnosticado, tanto para el total de pacientes con mutación analizadas como para las que no presentan mutación.

Observamos que no existen diferencias significativas respecto a la AP del carcinoma ($p=0,458$), con una distribución similar de CDI, CLI y otros tipo de carcinomas en ambos grupos de pacientes. Lo mismo ocurre con la presencia de componente in situ asociada, con un porcentaje similar ($p=0,638$) entre ambos grupos de pacientes.

Se observan importantes diferencias significativas en los estadios patológicos de las pacientes que presentan la mutación frente a las que no la presentan. Podemos ver en la Tabla 36 que tenemos una menor presencia de estadio patológico pT3-pT4 en el grupo de pacientes mutadas ($p=0,046$), así como un mayor porcentaje de RC patológicas. También se identifica que las pacientes mutadas no suelen tener afectación ganglionar ($p=0,004$). Las Figuras 49 y 50 ponen de relieve estas diferencias.

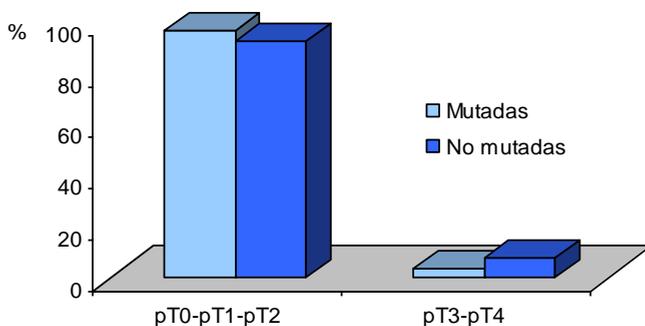


Figura 49. Distribución del estadio patológico T según la presencia o no de la mutación.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

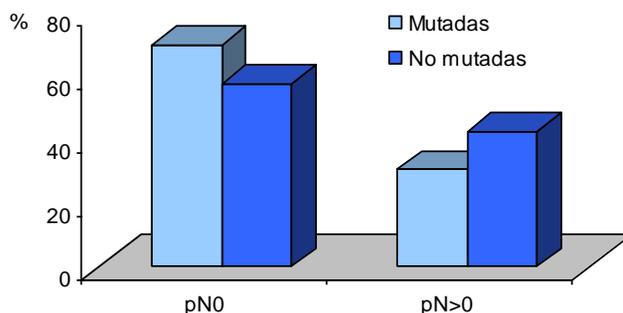


Figura 50. Distribución del estadio patológico N según la presencia o no de la mutación.

También se observa en la Tabla 36 que existen importantes diferencias en el porcentaje de pacientes que presentan *ILV* entre ambos grupos de pacientes ($p=0,009$), con un menor porcentaje en el grupo de pacientes con mutación.

Respecto al *grado histológico*, de nuevo tenemos importantes diferencias entre ambos grupos ($p<0,001$), con una mayor presencia de pacientes con grado histológico III en el grupo de pacientes mutadas, mientras que las no mutadas presentan un mayor número de pacientes con grados I y II. La Figura 51 muestra la distribución del grado histológico de ambos grupos de pacientes.

Otra de las características AP recogidas es el valor del *Ki-67*. Aunque únicamente tenemos registrado este valor para un 14,7% de los pacientes incluidos en el estudio, no se observan diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,239$), aunque el número de pacientes analizadas es muy reducido, en especial en el grupo de pacientes mutadas, y parece que hay una tendencia a que estas mujeres presenten un *Ki67* más elevado.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

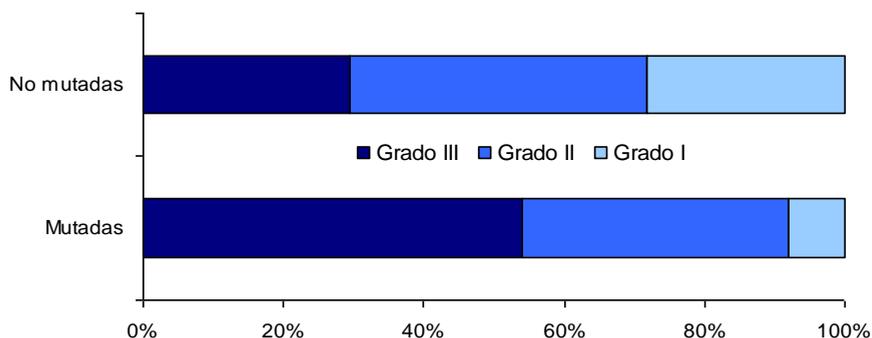


Figura 51. Distribución del grado histológico según la presencia o no de la mutación.

También se observa en la Tabla 36 que existen importantes diferencias en la distribución del status de los RH de ambos grupos de pacientes ($p < 0,001$), con un mayor porcentaje de pacientes con RH negativos en el grupo de pacientes con mutación. La Figura 52 muestra el porcentaje observado en ambos grupos.

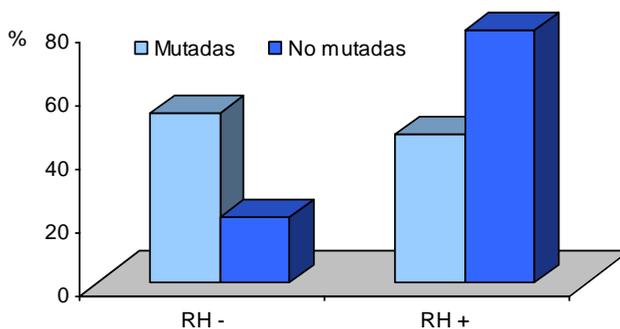


Figura 52. Distribución del status de RH según la presencia o no de la mutación.

Por último, se objetivan diferencias respecto al status del HER2 en ambos grupos de pacientes ($p = 0,018$), con un porcentaje mayor de pacientes con HER2 negativo en el grupo de pacientes mutadas. La Figura 53 muestra los valores registrados en este estudio para ambos grupos de pacientes.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

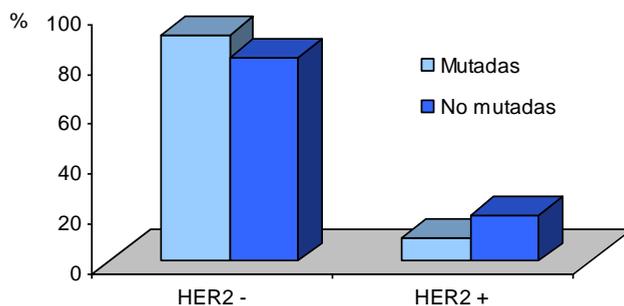


Figura 53. Distribución del status de HER2 según la presencia o no de la mutación.

Por tanto, las pacientes que presentan mutación *BRCA* tienden a ser más jóvenes, premenopáusicas, con estadios más precoces, mayor porcentaje de ILV, alto grado histológico, Ki67 elevado (aunque no estadísticamente significativo), no expresan RH ni HER2.

4.3.3. Tratamiento sistémico

4.3.3.1. Tratamiento neoadyuvante en el CM primario

En la Tabla 37 podemos ver que, de las 986 pacientes incluidas en el estudio, 177 (18,0%) recibieron tratamiento neoadyuvante, sin diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje en el grupo de pacientes que presentan mutación (86,1%) respecto al del grupo que no la presenta (81,2%) ($p=0,129$). Se observa una mayor RC patológica sobre los pacientes con tratamiento neoadyuvante en las pacientes con mutación ($p < 0,001$).

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 37. Tratamiento neoadyuvante en el CM primario.

	Total	Mutadas	No mutadas	p-valor
Total	986 (100%)	173 (100%)	813 (100%)	
Reciben neoadyuvancia				0,129
No	809 (82,0%)	149 (86,1%)	660 (81,2%)	
Sí	177 (18,0%)	24 (13,9%)	153 (18,8%)	
QT Neoadyuvante	154 (15,6%)	24 (13,9%)	130 (16,0%)	
Antraciclinas	26 (2,6%)	9 (5,2%)	17 (2,1%)	
Antraciclinas-Taxanos	91 (9,2%)	9 (5,2%)	82 (10,1%)	
Antraciclinas-Taxanos-TTZ	33 (3,3%)	2 (1,2%)	31 (3,8%)	
Otros	4 (0,4%)	4 (2,3%)	0 (0,0%)	
HT Neoadyuvante	24 (2,4%)	1 (0,6%)	23 (2,8%)	
Tamoxifeno	5 (0,5%)	0 (0%)	5 (0,6%)	
Inhibidores Aromatasa	19 (1,9%)	1 (0,6%)	18 (2,2%)	
Respuestas completas				
Desconocido	5 (2,8%)	0 (0,0%)	5 (3,3%)	
Conocido				<0,001
Sin RC	154 (89,5%)	12 (50,0%)	142 (95,9%)	
Con RC	18 (10,5%)	12 (50,0%)	6 (4,1%)	

QT: quimioterapia, TTZ: trastuzumab, HT: hormonoterapia, RC: respuesta completa, p: p-valor,

4.3.3.2. Tratamiento adyuvante en el CM primario

La Tabla 38 resume los tratamientos adyuvantes utilizados sobre estos pacientes. Todas los pacientes reciben RT adyuvante, mientras que un 47,1% reciben QT adyuvante y un 73,6% HT adyuvante.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 38. Tratamiento adyuvante en el CM primario.

	Total	Mutadas	No mutadas	p
Total	986 (100%)	173 (100%)	813 (100%)	
QT adyuvante				<0,001
No	464 (47,1%)	32 (18,5%)	432 (53,1%)	
Sí	522 (52,9%)	141 (81,5%)	381 (46,9%)	
Desconocido	6 (0,6%)	6 (3,5%)	0 (0,0%)	
Antraciclinas	62 (6,3%)	55 (31,8%)	7 (0,9%)	
Antraciclinas-Taxanos	261 (26,5%)	46 (26,6%)	215 (26,4%)	
Antraciclinas-Taxanos-TTZ	99 (10,0%)	2 (1,2%)	97 (11,9%)	
Otros	94 (9,5%)	32 (18,5%)	62 (7,6%)	
HT adyuvante				<0,001
No	260 (26,4%)	93 (53,8%)	167 (20,5%)	
Sí	726 (73,6%)	80 (46,2%)	646 (79,5%)	
TAM+/-ALHRH	394 (40,0%)	67 (38,7%)	327 (40,2%)	
IA+/-ALHRH	305 (30,9%)	13 (7,5%)	292 (35,9%)	
Esquema adyuvancia				<0,001
Sólo RT	64 (6,5%)	13 (7,5%)	51 (6,3%)	
RT + HT	400 (40,6%)	19 (11,0%)	381 (46,9%)	
RT + QT	196 (19,9%)	80 (46,2%)	116 (14,3%)	
RT + QT + HT	326 (33,1%)	61 (35,3%)	265 (32,6%)	
Braquiterapia				
Desconocido	38 (3,9%)	38 (22%)	0 (0%)	
Conocido				0,331
No	718 (75,7%)	107 (79,3%)	611 (75,2%)	
Sí	230 (24,3%)	28 (20,7%)	202 (24,8%)	

QT: quimioterapia, RT: radioterapia, HT: hormonoterapia, TAM: tamoxifeno, ALHRH: análogos de la LHRH, IA: inhibidores de aromatasas, p: p-valor

Existen importantes diferencias en el tratamiento adyuvante en ambos grupos de pacientes, con una mayor utilización de la QT adyuvante en el grupo de pacientes con presencia de la mutación ($p < 0,001$), y una menor administración de HT adyuvante ($p < 0,001$), en especial de los inhibidores de aromatasas dado que las mujeres portadoras suelen ser premenopáusicas. La Figura 54 muestra gráficamente los esquemas utilizados en ambos grupos de pacientes, donde se evidencia que las pacientes que utilizan únicamente RT son similares en ambos grupos, al igual que ocurre con las que utilizan los tres tipos de tratamiento, mientras que los porcentajes de pacientes con los otros dos esquemas son muy diferentes en ambos grupos de pacientes.

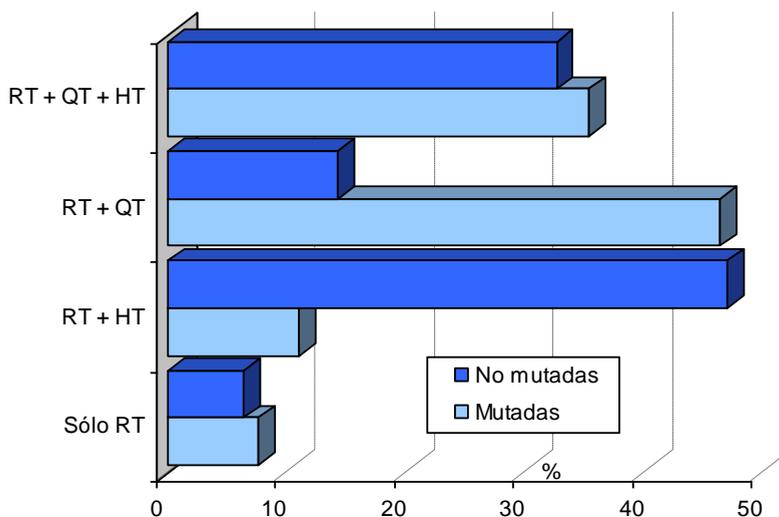


Figura 54. Esquemas de tratamiento adyuvante según la presencia o no de la mutación.

4.3.4. Medidas de prevención

4.3.4.1. Salpingooforectomía bilateral profiláctica

A lo largo del seguimiento se ha registrado la realización de SOBP en estas pacientes, así como la fecha en la que se produce. Como hemos visto en el apartado 4.1, de las 173 pacientes que presentan la mutación se ha realizado una SOBP en 113 de ellas (66,5%).

4.3.4.2. Cirugía de reducción de riesgo de cáncer de mama

También se ha registrado la realización de CRR de mama durante el seguimiento. En el apartado 4.1 hemos visto que esta cirugía se ha realizado sobre 52 pacientes (31,0%) de las 173 que presentan la mutación. En cambio no se ha realizado en ninguna paciente de las que no presentan la mutación.

4.4. Comparación de la evolución de las pacientes que presentan o no la mutación

En este apartado vamos a comparar los eventos registrados después de la CC para las pacientes que presentan la mutación frente a las que no la presentan. En concreto vamos a analizar las posibles diferencias en la supervivencia global, la supervivencia cáncer específica, la supervivencia libre de recaída y la supervivencia libre de recaída locorregional.

Un aspecto a tener en cuenta son las diferencias en el seguimiento de ambos grupos de pacientes. Como hemos visto anteriormente, en la muestra de pacientes con mutación tenemos seguimientos muy elevados, mientras que en la muestra de pacientes sin la mutación los seguimientos son menores. Es por ello que únicamente tiene sentido comparar la evolución a corto plazo de estos dos grupos de pacientes, ya que no conocemos el comportamiento a largo plazo de las pacientes sin mutación. Vamos a considerar únicamente el seguimiento de las pacientes hasta un horizonte temporal de 150 meses, momento a partir del cual consideraremos que los datos son censurados para ambos grupos de pacientes. Por tanto no vamos a tener en cuenta los eventos que se produzcan fuera de ese horizonte, ya que únicamente se han registrado en uno de los dos grupos de pacientes (mujeres portadoras de la mutación). De ese modo vamos a considerar que un paciente que registra alguno de los eventos de interés (exitus, exitus por cáncer, recaída o recaída local) fuera de ese horizonte temporal no ha sufrido el evento a los 150 meses, momento en el que tiene una censura. Hay que tener en cuenta que las curvas asociadas al grupo de pacientes con mutación tendrán mayor precisión, mientras que las curvas asociadas al grupo de pacientes sin mutación tendrán mayor variabilidad al tener menos pacientes en los tiempos de seguimiento menores.

Otra puntualización importante a tener en cuenta son las diferencias existentes en algunas de las características basales entre ambos grupos de pacientes (mutadas y no mutadas), tal y cómo hemos visto en el apartado 4.3.

En concreto, hemos objetivado que las pacientes de ambos grupos presentaban diferencias en la edad al diagnóstico, estado menopáusico, estadio clínico N, estadio patológico T, estadio patológico N, presencia de invasión linfática y vascular, grado histológico, estado de los receptores hormonales, estado del HER2, utilización de quimioterapia adyuvante y utilización de hormonoterapia adyuvante. Aunque algunas de estas características pueden no tener ninguna influencia sobre el análisis de los eventos considerados, otras sí tendrán gran influencia y pueden eliminar o incrementar las diferencias asociadas a la mutación cuando en realidad sean debidas a estos factores, llevándonos así a conclusiones erróneas sobre el efecto de la mutación sobre cada uno de los eventos de interés.

Para tratar de controlar el efecto de los factores que se distribuyen de forma diferente en los casos y los controles vamos a utilizar dos estrategias de análisis:

- Realizar un análisis multivariante donde podamos aislar el efecto de la mutación controlando el efecto de los otros factores.
- Realizar un estudio emparejado donde emparejaremos a nivel de individuo las pacientes sin mutación que tendrán unas determinadas características basales con pacientes con mutación que tengan esas mismas características.

En la Sección 4.4.1 vamos a presentar los resultados asociados a esta primera estrategia, mientras que la Sección 4.4.2 presentará los resultados obtenidos mediante el análisis emparejado de casos (mujeres con mutación) y controles (mujeres sin mutación).

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

4.4.1. Comparación mediante análisis multivariante

4.4.1.1. Supervivencia global durante los primeros 150 meses de seguimiento

En el apartado 4.1 hemos visto que, de las 173 pacientes con mutación incluidas, 13 (7,5%) fallecieron durante el seguimiento. Del mismo modo, en el apartado 4.2 hemos evidenciado que, de las 813 pacientes sin mutación incluidas, 36 (4,4%) fallecen durante el seguimiento. No obstante, de las 13 pacientes que fallecieron con mutación durante el seguimiento, 4 lo hicieron después de los 150 meses de seguimiento, por lo que en este análisis comparativo vamos a considerarlos como censuras a los 150 meses.

Vamos a comparar la SG de estos pacientes a corto plazo (con un horizonte temporal de 150 meses). La Tabla 39 muestra el porcentaje de pacientes fallecidos durante los 150 primeros meses de seguimiento desde la CC según diferentes características basales de interés. También muestra el resultado del ajuste de un modelo de regresión de Cox univariante para cada uno de los factores de interés.

Tabla 39. Mortalidad registrada según características basales

	No fallecen	Fallecen	HR	IC (95%)		p
Total	941 (95,4%)	45 (4,6%)				
Mutación						0,814
Mutadas	164 (94,8%)	9 (5,2%)	(línea base)			
No mutadas	777 (95,6%)	36 (4,4%)	1,097	0,508	2,369	
Edad al diagnóstico			0,996	0,974	1,018	0,721
Media (DT)	54,0 (13,2)	52,7 (15,1)				
Mediana (RI)	52 (44-64)	49 (42-62)				
<=35 años	65 (92,9%)	5 (7,1%)				
36-49 años	328 (94,5%)	19 (5,5%)				
>=50 años	548 (96,3%)	21 (3,7%)				
Status menopausia						0,708
Premenopáusica	310 (94,8%)	17 (5,2%)	(línea base)			
Perimenopáusica	59 (93,7%)	4 (6,3%)	1,211	0,407	3,599	0,731
Postmenopáusica	571 (96,0%)	24 (4,0%)	0,826	0,442	1,544	0,549

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

cT							0,326
T1-T2	899 (95,6%)	41 (4,4%)	(línea base)				
T3-T4	34 (91,9%)	3 (8,1%)	1,799	0,557	5,814		
cN							<0,001
NO	626 (97,2%)	18 (2,8%)	(línea base)				
>NO	306 (92,2%)	26 (7,8%)	2,978	1,632	5,434		
In Situ Asociado							0,790
No	517 (94,3%)	31 (5,7%)	(línea base)				
Sí	126 (95,5%)	6 (4,5%)	0,888	0,370	2,132		
pT							0,830
T0-T1-T2	874 (95,4%)	42 (4,6%)	(línea base)				
T3-T4	66 (95,7%)	3 (4,3%)	0,880	0,272	2,841		
pN							0,011
NO	568 (96,9%)	18 (3,1%)	(línea base)				
>NO	372 (93,5%)	26 (6,5%)	2,176	1,193	3,969		
ILV							0,152
No	333 (90,5%)	35 (9,5%)	(línea base)				
Sí	43 (97,7%)	1 (2,3%)	0,234	0,032	1,709		
	No fallecen	Fallecen	HR	IC (95%)			p
Total	941 (95,4%)	45 (4,6%)					
Grado							0,101
I	211 (96,3%)	8 (3,7%)	(línea base)				
II	347 (95,9%)	15 (4,1%)	1,134	0,481	2,677		0,774
III	269 (92,4%)	22 (7,6%)	2,059	0,916	4,630		0,081
RH							0,025
Negativos	239 (92,6%)	19 (7,4%)	(línea base)				
Positivos	696 (96,4%)	26 (3,6%)	0,506	0,279	0,916		
HER2							0,018
Negativo	737 (96,0%)	31 (4,0%)	(línea base)				
Positivo	147 (91,3%)	14 (8,7%)	2,139	1,137	4,024		
QT adyuvante							<0,001
No	457 (98,5%)	7 (1,5%)	(línea base)				
Sí	484 (92,7%)	38 (7,3%)	4,656	2,076	10,441		
HT adyuvante							0,026
No	241 (92,7%)	19 (7,3%)	(línea base)				
Sí	700 (96,4%)	26 (3,6%)	0,509	0,281	0,923		
Braquiterapia							0,783
No	687 (95,7%)	31 (4,3%)	(línea base)				
Sí	219 (95,2%)	11 (4,8%)	1,102	0,553	2,193		0,425
SOBP previo							0,424

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

No	791 (95,1%)	41 (4,9%)	(línea base)			
Sí	111 (97,4%)	3 (2,6%)		1,631	0,492	5,410
CRR mama previo						
No	884 (95,2%)	45 (4,8%)	(línea base)			
Sí	52 (100%)	0 (0%)		-	-	-

Como podemos ver en la Tabla 39, el porcentaje de pacientes que fallecen durante los primeros 150 meses de seguimiento es similar en el grupo de pacientes mutadas (5,2%) que en el grupo de no mutadas (4,4%). Además no se observan diferencias significativas ($p=0,814$) en la SG entre mutadas y no mutadas.

No obstante, hemos visto que las pacientes de ambos grupos tenían características diferenciales que además están relacionadas con la SG, por lo que vamos a construir un modelo multivariante donde introduciremos la mutación y añadiremos mediante un proceso secuencial las características relacionadas con la supervivencia global para controlar su efecto. Por ejemplo, hemos visto en la Tabla 39 que la edad no está relacionada con la SG, por lo que aunque es diferente entre ambos grupos de pacientes, no será necesario introducirla en el modelo final. En cambio el estadio clínico N está muy relacionado con la supervivencia global (las pacientes con $cN>0$ tienen una menor supervivencia global) (p -valor $< 0,001$), y además era muy diferente entre ambos grupos de pacientes (las no mutadas presentaban una proporción mayor de pacientes con $cN>0$)(Tabla 35), por lo que al comparar la SG de mutadas con no mutadas tendríamos una componente (el estadio clínico N) que iría a favor de las no mutadas en esta comparación, por lo que será necesario introducir esta variable en el modelo final para controlar su efecto sobre la mutación.

La Tabla 40 muestra el modelo final obtenido. Podemos ver que la mutación continua no siendo significativa en presencia del resto de variables relacionadas con la SG.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Además el HR obtenido en este modelo multivariante (HR=1,180) es muy similar al obtenido en el modelo univariante, indicando que las no mutadas tienen un incremento medio del 18% del riesgo relativo de muerte con respecto a las mutadas, aunque el intervalo de confianza es de gran amplitud (IC95% 0,481-2,897) por lo que estas conclusiones no tienen ninguna validez estadística (p-valor = 0,718). En la Tabla 40 podemos ver que el estadio clínico N, la presencia de quimioterapia adyuvante y la presencia de hormonoterapia adyuvante son factores pronóstico estadísticamente significativos respecto a la supervivencia global.

Tabla 40. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la mortalidad global.

	HR	IC (95%)		p
Mutación				0,718
Mutadas	(línea base)			
No mutadas	1,180	0,481	2,897	
cN				0,008
N0	(línea base)			
>N0	2,418	1,255	4,659	
pN				0,758
N0				
>N0				
RH				0,735
Negativos				
Positivos				
HER2				0,134
Negativo				
Positivo				
QT adyuvante				0,007
No	(línea base)			
Sí	3,234	1,375	7,608	
HT adyuvante				0,037
No	(línea base)			
Sí	0,512	0,273	0,960	

cN:afectación ganglionar clínica,pN:afectación ganglionar patológica, RH: receptores hormonales,QT:quimioterapia, HT:hormonoterapia

4.4.1.2. Supervivencia cáncer específica durante los primeros 150 meses de seguimiento

Como hemos visto en los apartados 4.1 y 4.2, de las 49 pacientes que fallecen durante todo el seguimiento (36 en el grupo de no mutadas y 13 en el de mutadas), únicamente 3 fallecen por otras causas, por lo que las conclusiones de la SG y de la SCE serán muy similares.

4.4.1.3 Recaída durante los primeros 150 meses de seguimiento

A lo largo del seguimiento se ha registrado la primera recaída tras el diagnóstico de CM primario. Como hemos visto en el apartado 4.1, de las 173 pacientes con mutación incluidas en el estudio, 76 (43,9%) recaen a lo largo del seguimiento, de las que 14 fueron después de los 150 meses de seguimiento. En el apartado 4.2 hemos visto que, de las 813 pacientes sin mutación incluidas en el estudio, 98 (12,1%) recaen durante el seguimiento, de las que ninguna fue después de los 150 meses de seguimiento. Vamos a analizar en este apartado la recaída durante los 150 primeros meses de seguimiento desde la CC, estudiando el efecto de la mutación sobre la supervivencia libre de recaída.

La Tabla 41 muestra la distribución de recaídas según los valores observados en las principales características basales consideradas en el presente estudio, junto con el ajuste de un modelo de regresión de Cox univariante para cada una de estas características.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 41. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída.

	No recaen	Recaen	HR	IC (95%)		p
Total	826 (83,8%)	160 (16,2%)				
Mutación						<0,001
Mutadas	111 (64,2%)	62 (35,8%)	(línea base)			
No mutadas	715 (87,9%)	98 (12,1%)	0,462	0,328	0,652	
Edad al diagnóstico			0,965	0,952	0,977	<0,001
Media (DT)	55,2 (13,2)	47,7 (12,1)				
Mediana (RI)	53 (45-65)	45 (40-54)				
<=35 años	46 (65,7%)	24 (34,3%)				
36-49 años	266 (76,7%)	81 (23,3%)				
>=50 años	514 (90,3%)	55 (9,7%)				
Status menopausia						<0,001
Premenopáusica	240 (73,4%)	87 (26,6%)	(línea base)			
Perimenopáusica	52 (82,5%)	11 (17,5%)	0,619	0,330	1,158	0,133
Postmenopáusica	533 (89,6%)	62 (10,4%)	0,418	0,301	0,582	<0,001
cT						0,048
T1-T2	795 (84,6%)	145 (15,4%)	(línea base)			
T3-T4	26 (70,3%)	11 (29,7%)	1,859	1,006	3,434	
cN						0,003
N0	555 (86,2%)	89 (13,8%)	(línea base)			
>N0	265 (79,8%)	67 (20,2%)	1,625	1,183	2,232	
In Situ Asociado						0,491
No	450 (82,1%)	98 (17,9%)	(línea base)			
Sí	108 (81,8%)	24 (18,2%)	1,171	0,747	1,834	
pT						0,550
T0-T1-T2	767 (83,7%)	149 (16,3%)	(línea base)			
T3-T4	59 (85,5%)	10 (14,5%)	0,823	0,433	1,561	
pN						0,009
N0	505 (86,2%)	81 (13,8%)	(línea base)			
>N0	320 (80,4%)	78 (19,6%)	1,514	1,109	2,067	
ILV						0,177
No	263 (71,5%)	105 (28,5%)	(línea base)			
Sí	35 (79,5%)	9 (20,5%)	0,625	0,316	1,236	
Grado						0,029
I	194 (88,6%)	25 (11,4%)	(línea base)			
II	305 (84,3%)	57 (15,7%)	1,336	0,834	2,140	0,228
III	228 (78,4%)	63 (21,6%)	1,825	1,146	2,906	0,011
RH						<0,001
Negativos	194 (75,2%)	64 (24,8%)	(línea base)			
Positivos	628 (87,0%)	94 (13,0%)	0,540	0,392	0,743	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

HER2							0,001
Negativo	668 (87,0%)	100 (13,0%)	(línea base)				
Positivo	124 (77,0%)	37 (23,0%)		1,890	1,296	2,757	
QT adyuvante							<0,001
No	417 (89,9%)	47 (10,1%)	(línea base)				
Sí	409 (78,4%)	113 (21,6%)		2,016	1,430	2,842	
HT adyuvante							<0,001
No	196 (75,4%)	64 (24,6%)	(línea base)				
Sí	630 (86,8%)	96 (13,2%)		0,566	0,411	0,778	
	No recaen	Recaen	HR	IC (95%)		p	
Total	826 (83,8%)	160 (16,2%)					
Braquiterapia							0,429
No	611 (85,1%)	107 (14,9%)	(línea base)				
Sí	190 (82,6%)	40 (17,4%)		1,158	0,805	1,666	0,425
SOBP previo							0,685
No	733 (83,3%)	147 (16,7%)	(línea base)				
Sí	57 (86,4%)	9 (13,6%)		1,156	0,574	2,325	
CRR mama previo							0,906
No	786 (83,6%)	154 (16,4%)	(línea base)				
Sí	38 (92,7%)	3 (7,3%)		1,072	0,338	3,398	

En la Tabla 41 podemos ver que la no mutación tiene un efecto protector de la recaída durante los primeros 150 meses. No obstante esta comparación puede estar sesgada, ya que las características de las pacientes con y sin mutación son muy diferentes. Por ejemplo, hemos visto que la edad también tiene un efecto protector, por lo que como las pacientes no mutadas son más mayores, podría ocurrir que esta diferencia de edad explicase todas las diferencias en la recaída entre ambos grupos. Para controlar el efecto de estas variables vamos a construir un modelo multivariante introduciendo la mutación del paciente, e incluyendo mediante un procedimiento secuencial aquellas variables relacionadas con la supervivencia libre de recaída. La Tabla 42 muestra el modelo resultante. Podemos ver que la mutación pierde su potencia pronóstica en presencia de la edad, estadio clínico T, estado receptores hormonales y estado HER2.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Podemos ver que las pacientes no mutadas presentan por término medio una reducción de recaída a corto plazo del 33,0% respecto a las mutadas, pero esta disminución no es estadísticamente significativa.

Tabla 42. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la supervivencia libre de recaída.

	HR	IC (95%)		p
Mutación				0,110
Mutadas	(línea base)			
No mutadas	0,670	0,411	1,095	
Edad	0,974	0,958	0,990	0,001
Estado menopausia				0,598
Premenopáusicas				
Perimenopáusicas				0,688
Postmenopáusicas				0,461
cT				0,014
T1-T2	(línea base)			
T3-T4	2,362	1,193	4,676	
cN				0,001
NO	(línea base)			
>NO	1,807	1,260	2,593	
pN				0,306
NO				
>NO				
Grado histológico				0,562
I				
II				0,610
III				0,295
RH				0,042
Negativos	(línea base)			
Positivos	0,680	0,469	0,986	
HER2				0,001
Negativo	(línea base)			
Positivo	1,929	1,287	2,892	
QT adyuvante				0,134
No				
Sí				
HT adyuvante				0,534
No				
Sí				

cT:tamaño tumoral clínico,cN:afectación clínica ganglionar,pN:afectación patológica ganglionar,RH: receptores hormonales, QT:quimioterapia, HT:hormonoterapia

4.4.1.4. Recaída locorregional durante el seguimiento

A lo largo del seguimiento se ha registrado la primera RLR tras el diagnóstico de CM primario. Como hemos visto en el apartado 4.1, de las 173 pacientes con mutación incluidas en el estudio, 23 (13,3%) recaen localmente a lo largo del seguimiento, de las que 9 fueron después de los 150 meses de seguimiento. En el apartado 4.2 hemos visto que, de las 813 pacientes sin mutación incluidas en el estudio, 27 (3,3%) recaen locorregionalmente durante el seguimiento, de las que ninguna fue después de los 150 meses de seguimiento. Vamos a analizar en este apartado la RLR durante los 150 primeros meses de seguimiento desde la CC, estudiando el efecto de la mutación sobre la SLR locorregional.

La Tabla 43 muestra el porcentaje de pacientes que experimentan recaída local en esta muestra de pacientes según diferentes características basales de interés. También se adjunta el ajuste de un modelo de SLR locorregional univariante para los principales factores pronóstico considerados.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 43. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída locorregional.

	No recaen localmente	Recaen localmente	HR	IC (95%)		p
Total	945 (95,8%)	41 (4,2%)				
Mutación						0,300
Mutadas	159 (91,9%)	14 (8,1%)	(línea base)			
No mutadas	786 (96,7%)	27 (3,3%)	0,676	0,323	1,417	
Edad al diagnóstico			0,988	0,964	1,012	0,320
Media (DT)	54,1 (13,3)	50,5 (12,3)				
Mediana (RI)	52 (44-64)	48 (43-55)				
<=35 años	67 (95,7%)	3 (4,3%)				
36-49 años	325 (93,7%)	22 (6,3%)				
>=50 años	553 (97,2%)	16 (2,8%)				
Status menopausia						0,069
Premenopáusica	307 (93,9%)	20 (6,1%)	(línea base)			
Perimenopáusica	58 (92,1%)	5 (7,9%)	0,565	1,334	0,500	3,556
Postmenopáusica	579 (97,3%)	16 (2,7%)	0,049	0,510	0,261	0,998
cT						0,066
T1-T2	903 (96,1%)	37 (3,9%)	(línea base)			
T3-T4	33 (89,2%)	4 (10,8%)	2,633	0,937	7,401	
cN						0,012
N0	624 (96,9%)	20 (3,1%)	(línea base)			
>N0	311 (93,7%)	21 (6,3%)	2,199	1,192	4,059	
In Situ Asociado						0,319
No	522 (95,3%)	26 (4,7%)	(línea base)			
Sí	129 (97,7%)	3 (2,3%)	0,544	0,164	1,800	
	No recaen	Recaen	HR	IC (95%)		p-valor
Total	826 (83,8%)	160 (16,2%)				
pT						0,993
T0-T1-T2	878 (95,9%)	38 (4,1%)	(línea base)			
T3-T4	66 (95,7%)	3 (4,3%)	1,005	0,310	3,259	
pN						0,064
N0	567 (96,8%)	19 (3,2%)	(línea base)			
>N0	376 (94,5%)	22 (5,5%)	1,788	0,967	3,304	
ILV						0,261
No	336 (91,3%)	32 (8,7%)	(línea base)			
Sí	42 (95,5%)	2 (4,5%)	0,440	0,105	1,843	
Grado						0,800
I	211 (96,3%)	8 (3,7%)	(línea base)			
II	347 (95,9%)	15 (4,1%)	1,055	0,445	2,498	0,904
III	276 (94,8%)	15 (5,2%)	1,289	0,543	3,058	0,565

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

RH						0,035
Negativos	240 (93,0%)	18 (7,0%)	(línea base)			
Positivos	699 (96,8%)	23 (3,2%)	0,510	0,273	0,953	
HER2						0,002
Negativo	746 (97,1%)	22 (2,9%)	(línea base)			
Positivo	148 (91,9%)	13 (8,1%)	2,926	1,473	5,813	
QT adyuvante						0,560
No	448 (96,6%)	16 (3,4%)	(línea base)			
Sí	497 (95,2%)	25 (4,8%)	1,209	0,638	2,292	
HT adyuvante						0,084
No	243 (93,5%)	17 (6,5%)	(línea base)			
Sí	702 (96,7%)	24 (3,3%)	0,574	0,305	1,078	
Braquiterapia						0,976
No	689 (96,0%)	29 (4,0%)	(línea base)			
Sí	221 (96,1%)	9 (3,9%)	0,989	0,467	2,092	0,425
SOBP previo						0,561
No	829 (95,6%)	38 (4,4%)	(línea base)			
Sí	78 (98,7%)	1 (1,3%)	0,549	0,073	4,139	
CRR mama previo						-
No	891 (95,7%)	40 (4,3%)	(línea base)			
Sí	50 (100%)	0 (0,0%)	-	-	-	

cT:tamaño tumoral clínico,cN:afectación ganglionar clínica, pT: tamaño patológico, pN:afectación ganglionar patológica, ILV:infiltración linfovascular, RH:receptores hormonales,QT:quimioterapia, HT:hormonoterapia, SOBP:salpingooforectomía bilateral profiláctica, CRR: cirugía de reducción de riesgo

En la Tabla 43 podemos ver que la mutación no parece estar relacionada con la RLR durante los primeros 150 meses. No obstante esta comparación puede estar sesgada, ya que las características de las pacientes con y sin mutación son muy diferentes. Para controlar el efecto de estas variables vamos a construir un modelo multivariante introduciendo la mutación del paciente, e incluyendo mediante un procedimiento secuencial aquellas variables relacionadas con la supervivencia libre de recaída local. La Tabla 44 muestra el modelo resultante. Podemos ver que la mutación pasa a ser significativa, junto con los estadios clínicos T y N, y el estado del HER2. Evidenciamos que las pacientes no mutadas presentan por término medio una reducción de RLR a corto plazo del 61,9% respecto a las mutadas, siendo esta disminución estadísticamente significativa.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 44. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la supervivencia libre de recaída locorregional.

	HR	IC (95%)		P
Mutación				0,030
Mutadas	(línea base)			
No mutadas	0,381	0,159	0,913	
Estado menopausia				0,079
Premenopáusicas				
Perimenopáusicas				0,162
Postmenopáusicas				0,036
cT				0,012
T1-T2	(línea base)			
T3-T4	3,822	1,346	10,855	
cN				0,001
N0	(línea base)			
>N0	3,286	1,659	6,508	
pN				0,192
N0				
>N0				
RH				0,118
Negativos				
Positivos				
HER2				<0,001
Negativo	(línea base)			
Positivo	3,586	1,779	7,229	
HT adyuvante				0,251
No				
Sí				

cT:tamaño tumoral clínico,cN:afectación ganglionar clínica, pN: afectación ganglionar patológica, RH:receptores hormonales, HT:hormonoterapia

No obstante este resultado debe tomarse con cautela, ya que el p-valor asociado esta próximo al nivel de significación (p= 5%). Además hay que tener en cuenta el posible efecto que los problemas anteriormente expuestos (grado de cumplimentación de las variables poco homogénea, seguimientos desiguales o carácter multicéntrico de uno de los ficheros) puede tener sobre el resultado obtenido.

4.4.2. Comparación mediante análisis emparejado

4.4.2.1 Emparejamiento de ambos ficheros

En esta sección vamos a describir el procedimiento utilizado para emparejar ambos ficheros. Como se ha comentado anteriormente, el objetivo principal de este estudio es analizar la recaída local de las pacientes que presentan la mutación *BRCA1* y *BRCA2*, y comparar la supervivencia libre de recaída local de estas pacientes con pacientes no mutadas. Además también analizaremos la SG, la supervivencia cáncer específica y la SLR de cualquier tipo de estas pacientes.

En el apartado 4.1 se ha analizado la SLR de las pacientes que presentan la mutación (casos), estudiando los factores relacionados de forma significativa con esta supervivencia. De las 173 pacientes con mutación de tipo *BRCA1* o *BRCA2* incluidas en el estudio, 23 (13,3%) sufrieron una recaída local durante el seguimiento. El análisis de la SLR locorregional para este tipo de pacientes mostró que únicamente el tipo de mutación era un factor pronóstico estadísticamente significativo.

En el apartado 4.2 se ha analizado la SLR de las pacientes que no presentan la mutación (controles), estudiando también los factores relacionados de forma significativa con esta supervivencia. De las 813 pacientes sin mutación incluidas en el estudio, únicamente 27 (3,3%) sufrieron una recaída local durante el seguimiento. El análisis de la SLR locorregional para este tipo de pacientes mostró que el estadio clínico T, el estadio clínico N y el valor del HER2 eran factores pronósticos significativos independientes, siendo los únicos factores pronóstico que permanecían en el modelo final.

En esta sección vamos a tratar de comparar el comportamiento durante el seguimiento de las pacientes mutadas (con *BRCA1* o *BRCA2*) con las pacientes no mutadas.

Con el fin de controlar el efecto de los tres factores relacionados significativamente con la SLR locorregional, vamos a parear los dos grupos de pacientes utilizando como variables de emparejamiento (matching) estas tres variables, de forma que los dos subconjuntos de pacientes tengan la misma distribución respecto a las mismas. El emparejamiento se ha llevado a cabo a nivel de individuo y no a nivel de frecuencias. No se han incluido otras variables para el emparejamiento para no imposibilitar el procedimiento de matching a nivel individual, así como reducir el efecto que los valores faltantes pueden tener en el procedimiento de emparejamiento. No obstante se controlará el efecto de las otras variables que puedan estar relacionadas con los eventos de interés aplicando técnicas multivariantes.

La Tabla 45 muestra la distribución de casos (pacientes mutadas) y controles (pacientes no mutadas) respecto a estos tres factores. Podemos ver que en total hay 173 casos y 813 controles, siendo el nivel de recogida de las tres variables muy diferentes en los dos ficheros.

En el fichero de los casos, objetivamos que únicamente 7 pacientes no tienen recogidos el valor del estadio clínico T o N, mientras que el nivel de recogida de la variable HER2 es mucho menor. En cambio en el fichero de controles únicamente tenemos 5 pacientes a las que les falten alguna de estas tres características, con un nivel de cumplimiento mucho mayor. Hay que tener en cuenta el carácter multicéntrico del registro de casos y la presencia de algunas pacientes con diagnósticos muy antiguos, lo que añade una mayor dificultad en el control del grado de completitud de los datos recogidos.

Para el análisis emparejado vamos a eliminar en primer lugar las pacientes de ambos ficheros para las que no se disponga del estadio clínico T o N, que como hemos comentado representarán únicamente 7 pacientes (4,0%) en los casos y 5 pacientes (0,6%) en los controles.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Hemos decidido mantener los casos para los que no se disponía del valor del HER2 debido a que representan muchos de los pacientes incluidos en el estudio. Por tanto vamos a trabajar inicialmente con 166 casos y 808 controles.

Tabla 45. Procedimiento de selección utilizado para el análisis emparejado.

cT	cN	HER2	Casos	Controles	Controles a seleccionar	Controles seleccionados
TOTAL			173	813		
T1-T2	cN0	Negativo	76	399	152	152+65=217
T1-T2	cN0	Positivo	8	102	16	16+7=23
T1-T2	cN0	Desconocido	36	0	72	
T1-T2	cN>0	Negativo	23	237	46	46+29=75
T1-T2	cN>0	Positivo	1	42	2	2+1=3
T1-T2	cN>0	Desconocido	15	0	30	
T3-T4	cN0	Negativo	4	14	8	8+0=8
T3-T4	cN0	Positivo	1	2	2	2+0=2
T3-T4	cN0	Desconocido	0	0	0	
T3-T4	cN>0	Negativo	0	9	0	0+3=3
T3-T4	cN>0	Positivo	0	3	0	0+1=1
T3-T4	cN>0	Desconocido	2	0	4	
		Total	166	808	332	332
T1-T2	Desconocido	Desconocido	1	0		
T3-T4	Desconocido	Negativo	0	1		
T3-T4	Desconocido	Positivo	0	1		
Desconocido	cN0	Negativo	1	1		
Desconocido	Desconocido	Negativo	1	2		
Desconocido	Desconocido	Positivo	1	0		
Desconocido	Desconocido	Desconocido	3	0		
		Total	7	5		

Se ha seleccionado un esquema de emparejamiento 2:1 para casos y controles, de forma que por cada caso incluido en el estudio seleccionaremos dos controles con las mismas características de los factores de interés que para los casos. Con ello lograremos un fichero final de 488 pacientes, con 166 pacientes mutadas y 332 sin mutación.

La selección de los controles será aleatoria estableciendo unos criterios de cuotas basados en las tres variables de interés, con el objetivo de tener la misma distribución respecto a las tres variables en casos y controles.

Por ejemplo, para las pacientes mutadas con $cT=T1-T2$ y $cN=N0$ tenemos 76 casos con HER2 negativo, 8 casos con HER2 positivo y 36 con HER2 desconocido, por lo que de las pacientes con HER2 conocido un 90,5% presentan HER2 negativo y un 9,5% un HER2 positivo. Del fichero de controles con $cT=T1-T2$ y $cN=N0$, inicialmente tendríamos que seleccionar $152=76 \times 2$ pacientes con HER2 negativo, $16=8 \times 2$ con HER2 positivo y $72=36 \times 2$ con HER2 desconocido. Como no tenemos ningún control con el HER2 desconocido, vamos a seleccionar las 72 pacientes de las controles en las que consta el HER2 de forma que se respete la distribución porcentual de los casos. Así, seleccionaremos $152+65=217$ controles con HER2 negativo y $16+7=23$ controles con HER2 positivo, con lo que tendremos finalmente un 90,4% con HER2 negativo y un 9,6% de HER2 positivo, similar al que teníamos en los casos con este estadio clínico T y N. Una vez determinado el número de pacientes a seleccionar, se ha utilizado el generador de números aleatorios incluido en el paquete estadístico SPSS para la selección. El mismo procedimiento se ha utilizado en el resto de estratos, a excepción del último de los estratos ($cT=T3-T4$ y $cN>N0$) en que no tenemos la distribución del HER2 de los casos y hemos utilizado la de los controles. Mediante el procedimiento descrito hemos obtenido un fichero de 332 controles con la misma distribución marginal respecto al estadio clínico T, el estadio clínico N y el HER2 que los casos.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 46. Distribución variables de matching en ambos ficheros.

	Total	Mutadas	No mutadas
Total	498	166	332
cT			
T1-T2	477 (95,8%)	159 (95,8%)	318 (95,8%)
T3-T4	21 (4,2%)	7 (4,2%)	14 (4,2%)
cN			
cN0	375 (75,3%)	125 (75,3%)	250 (75,3%)
cN1	123 (24,7%)	41 (24,7%)	82 (24,7%)
HER2			
Desconoc.	53 (10,6%)	53 (31,9%)	0 (0,0%)
Conocido			
Negativo	406 (91,2%)	103 (91,2%)	303 (91,3%)
Positivo	39 (8,8%)	10 (8,8%)	29 (8,7%)

cT:tamaño tumoral clínico, cN:afectación ganglionar clínica

En la Tabla 46 podemos ver que mediante el procedimiento descrito en este apartado hemos logrado un fichero de controles con la misma distribución respecto a las tres variables de interés que los casos. Además, no sólo tenemos la misma distribución marginal de cada una de las tres variables, sino que además las distribuciones conjuntas también son iguales en ambos ficheros. A continuación vamos a comparar el estado basal y la evolución de las pacientes mutadas con las no mutadas con el fichero generado mediante este procedimiento.

4.4.2.2 Comparación de las características basales de casos y controles

La Tabla 47 compara las principales características clínicas recogidas durante el diagnóstico de CM primario de los casos (pacientes portadoras de la mutación en *BRCA*) y los controles (pacientes con CM esporádico no portadoras de la mutación) seleccionados mediante el procedimiento de emparejamiento descrito en el apartado anterior. Observamos que se mantienen las diferencias en la edad al diagnóstico y el estado respecto a la menopausia.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 47. Características clínicas asociadas al CM primario.

	Mutadas	No mutadas	p
Total	166 (100%)	332 (100%)	
Edad al diagnóstico			<0,001
Media (DT)	42,9 (9,4)	56,3 (12,8)	
Mediana (RI)	43 (35-49)	54 (46-65)	
<35 años	36 (21,7%)	3 (0,9%)	
35-39	31 (18,7%)	20 (6,0%)	
40-44	28 (16,9%)	48 (14,5%)	
45-49	32 (19,3%)	48 (14,5%)	
50-54	22 (13,3%)	51 (15,4%)	
>=55 años	17 (10,2%)	162 (48,8%)	
Status menopausia			<0,001
Desconocido	0 (0%)	1 (0,3%)	
Conocido			
Premenopáusica	116 (69,9%)	84 (25,4%)	
Perimenopáusica	13 (7,8%)	23 (6,9%)	
Postmenopáusica	37 (22,3%)	224 (67,7%)	

p:p-valor

La Tabla 48 compara las características AP del CM diagnosticado para los casos y controles seleccionados. Podemos ver que, al seleccionar los controles para que tengan la misma distribución de probabilidad conjunta que los casos respecto al estadio clínico T, N y el estado del HER2, hemos conseguido que desaparezcan algunas de las características que diferenciaban las dos poblaciones. No obstante, se siguen manteniendo las diferencias en el grado histológico (con grados mayores en el grupo de mutadas) y los RH (con mayor porcentaje de negativos en el grupo de mutadas).

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 48. Características anatomopatológicas asociadas al CM primario.

	Mutadas	No mutadas	p
Total	166 (100%)	332 (100%)	
AP			0,169
CDI	153 (92,2%)	289 (87%)	
CLI	8 (4,8%)	32 (9,6%)	
Otros	5 (3,0%)	11 (3,3%)	
IS Asociado			0,677
Desconocido	25 (15,1%)	119 (35,8%)	
Conocido			
No	113 (80,1%)	175 (82,2%)	
Sí	28 (19,9%)	38 (17,8%)	
pT			0,160
Desconocido	1 (0,6%)	0 (0%)	
Conocido			
T0-T1-T2	159 (96,4%)	308 (92,8%)	
T3-T4	6 (3,6%)	24 (7,2%)	
pN			0,130
Desconocido	1 (0,6%)	0 (0,0%)	
Conocido			
N0	116 (70,3%)	210 (63,3%)	
>N0	49 (29,7%)	122 (36,7%)	
ILV			0,085
Desconocido	61 (36,7%)	212 (63,9%)	
Conocido			
No	86 (81,9%)	108 (90,0%)	
Sí	19 (18,1%)	12 (10,0%)	
Grado			<0,001
Desconocido	35 (21,1%)	32 (9,6%)	
Conocido			
I	11 (8,4%)	92 (30,7%)	
II	48 (36,6%)	128 (42,7%)	
III	72 (55,0%)	80 (26,7%)	
Ki-67			0,352
Desconocido	133 (80,1%)	290 (87,3%)	
Conocido			
≤20	13 (39,4%)	22 (52,4%)	
>20	20 (60,6%)	20 (47,6%)	
RH			<0,001
Desconocido	6 (3,6%)	0 (0,0%)	
Conocido			
Negativos	84 (52,5%)	71 (21,4%)	
Positivos	76 (47,5%)	261 (78,6%)	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

AP: anatomía patológica, CDI: carcinoma ductal infiltrante, CLI: carcinoma lobulillar infiltrante, IS: in situ, pT: tamaño tumoral patológico, pN: afectación ganglionar patológica, ILV: infiltración linfovascular, RH: receptores hormonales

La Tabla 49 compara los tratamientos neoadyuvantes aplicados a ambos grupos de pacientes. Podemos ver que no hay diferencia en el porcentaje de pacientes que reciben neoadyuvancia, aunque sí en el que responde completamente.

Tabla 49. Tratamiento neoadyuvante en el CM primario.

	Mutadas	No mutadas	p
Total	166 (100%)	332 (100%)	
Reciben neoadyuvancia			0,129
No	142 (85,5%)	273 (82,2%)	
Sí	24 (14,5%)	59 (17,8%)	
QT Neoadyuvante	24 (14,5%)	49 (14,8%)	
HT Neoadyuvante	1 (0,6%)	10 (3,0%)	
RC			
Desconocido	0 (0,0%)	2 (3,4%)	
Conocido			<0,001
Sin RC	12 (50,0%)	54 (94,7%)	
Con RC	12 (50,0%)	3 (5,3%)	

QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, RC: respuestas completas, p: p-valor

La Tabla 50 compara los tratamientos adyuvantes utilizados sobre estos dos conjuntos de pacientes. Se mantienen las diferencias en los tratamientos adyuvantes empleados, con un mayor porcentaje de pacientes con QT adyuvante en el grupo de mutadas y un mayor porcentaje de pacientes con HT adyuvante en el grupo de no mutadas.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 50. Tratamiento adyuvante en el CM primario.

	Mutadas	No mutadas	P
Total	166 (100%)	332 (100%)	
QT adyuvante			<0,001
No	32 (19,3%)	194 (58,4%)	
Sí	134 (80,7%)	138 (41,6%)	
HT adyuvante			<0,001
No	88 (53,0%)	68 (20,5%)	
Sí	78 (47,0%)	264 (79,5%)	
Esquema adyuvancia			<0,001
Sólo RT	13 (7,8%)	23 (6,9%)	
RT+ HT	19 (11,4%)	171 (51,5%)	
RT + QT	75 (45,2%)	45 (13,6%)	
RT + QT + HT	59 (35,5%)	93 (28,0%)	
Braquiterapia			
Desconocido	35 (21,1%)	0 (0,0%)	
Conocido			0,195
No	103 (78,6%)	240 (72,3%)	
Sí	28 (21,4%)	92 (27,7%)	

QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, RT: radioterapia

A lo largo del seguimiento se ha registrado la realización de SOBP en estas pacientes, así como la fecha en la que se produce. De las 163 pacientes con mutación incluidas de las que tenemos datos respecto a esta técnica, se ha realizado una SOBP en 110 de ellas (67,5%), mientras que de las 317 sin mutación incluidas ninguna recibió esta técnica.

De las 161 pacientes con mutación incluidas en el estudio de las que se dispone de datos respecto a cirugía preventiva, 51 (31,7%) recibieron una CRR de CM durante algún momento del seguimiento, mientras que ninguna de las 332 pacientes sin mutación incluidas recibió este tipo de cirugía.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

4.4.2.3 Comparación de la evolución de casos y controles

4.4.2.3.1. Supervivencia global durante los primeros 150 meses de seguimiento

Vamos a comparar la SG de estos pacientes a corto plazo (con un horizonte temporal de 150 meses). La Tabla 51 muestra el porcentaje de pacientes fallecidos durante los 150 primeros meses de seguimiento desde la CC según diferentes características basales de interés. También muestra el resultado del ajuste de un modelo de regresión de Cox univariante para cada uno de los factores de interés.

Tabla 51. Mortalidad registrada según características basales.

	No fallecen	Fallecen	HR	IC (95%)		p
Total	478 (96,0%)	20 (4,0%)				
Mutación						0,909
Mutadas	158 (95,2%)	8 (4,8%)	(línea base)			
No mutadas	320 (96,4%)	12 (3,6%)	0,947	0,371	2,417	
Edad al diagnóstico			1,005	0,972	1,039	0,779
Media (DT)	51,6 (13,1)	51,7 (14,2)				
Mediana (RI)	50 (42-60)	49 (43-60)				
<=35 años	48 (96,0%)	2 (4,0%)				
36-49 años	187 (95,4%)	9 (4,6%)				
>=50 años	243 (96,4%)	9 (3,6%)				
Status menopausia						0,467
Premenopáusica	192 (96,0%)	8 (4,0%)	(línea base)			
Perimenopáusica	33 (91,7%)	3 (8,3%)	2,095	0,556	7,899	0,275
Postmenopáusica	252 (96,6%)	9 (3,4%)	0,943	0,361	2,464	0,905
cT						0,858
T1-T2	458 (96,0%)	19 (4,0%)	(línea base)			
T3-T4	20 (95,2%)	1 (4,8%)	1,201	0,161	8,977	
cN						0,107
N0	363 (96,8%)	12 (3,2%)	(línea base)			
>N0	115 (93,5%)	8 (6,5%)	2,089	0,854	5,114	
In Situ Asociado						0,747
No	276 (95,8%)	12 (4,2%)	(línea base)			
Sí	64 (97,0%)	2 (3,0%)	0,782	0,175	3,497	
pT						0,786
T0-T1-T2	448 (95,9%)	19 (4,1%)	(línea base)			
T3-T4	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0,757	0,101	5,659	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

pN							0,446
NO	315 (96,6%)	11 (3,4%)	(línea base)				
>NO	163 (95,3%)	8 (4,7%)	1,425	0,573	3,543		
ILV							0,372
No	179 (92,3%)	15 (7,7%)	(línea base)				
Sí	30 (96,8%)	1 (3,2%)	0,397	0,052	3,011		
Grado							0,075
I	101 (98,1%)	2 (1,9%)	(línea base)				
II	170 (96,6%)	6 (3,4%)	1,687	0,340	8,377	0,522	
III	140 (92,1%)	12 (7,9%)	4,019	0,897	18,005	0,069	
RH							0,001
Negativos	141 (91,0%)	14 (9,0%)	(línea base)				
Positivos	331 (98,2%)	6 (1,8%)	0,202	0,077	0,526		
HER2							0,102
Negativo	390 (96,1%)	16 (3,9%)	(línea base)				
Positivo	35 (89,7%)	4 (10,3%)	2,515	0,840	7,532		
QT adyuvante							0,009
No	224 (99,1%)	2 (0,9%)	(línea base)				
Sí	254 (93,4%)	18 (6,6%)	7,044	1,630	30,453		

	No fallecen	Fallecen	HR	IC (95%)	p
Total	478 (96,0%)	20 (4,0%)			
HT adyuvante					0,001
No	142 (91,0%)	14 (9,0%)	(línea base)		
Sí	336 (98,2%)	6 (1,8%)	0,199	0,076	0,521
Braquiterapia					0,405
No	331 (96,5%)	12 (3,5%)	(línea base)		
Sí	114 (95,0%)	6 (5,0%)	1,518	0,568	4,052
SOBP previo					0,229
No	353 (95,4%)	17 (4,6%)	(línea base)		
Sí	107 (97,3%)	3 (2,7%)	2,187	0,611	7,825
CRR mama previo					-
No	422 (95,5%)	20 (4,5%)	(línea base)		
Sí	51 (100%)	0 (0,0%)	-	-	-

cT: estadio tumoral clínico, cN: afectación ganglionar clínica, pT: tamaño tumoral patológico, pN: afectación ganglionar patológica, ILV: infiltración linfovascular, RH: receptores hormonales, QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, SOBP: salpingooforectomía bilateral profiláctica, CRR. Cirugía de reducción de riesgo, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, p: p-valor

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Como podemos ver en la Tabla 51, el porcentaje de pacientes que fallecen durante los primeros 150 meses de seguimiento es similar en el grupo de pacientes mutadas (4,8%) que en el grupo de no mutadas (3,6%). Además no se observan diferencias significativas (p -valor= 0,909) en la SG entre mutadas y no mutadas.

En cualquier caso, aunque hemos controlado la selección de no mutadas para que tengan la misma distribución que tres variables importantes en la evolución del paciente (estadio clínico T, estadio clínico N y estado HER2), existen aún otras variables que se distribuyen de forma diferente en ambos grupos de pacientes y que están relacionadas con la SG del paciente (grado histológico, RH, QT adyuvante y HT adyuvante). La Tabla 52 muestra el modelo multivariante donde se analizó si el control por estas variables modifica el efecto de la mutación sobre la supervivencia general de los pacientes. Podemos ver que el p -valor asociado a la mutación disminuye bastante al introducir el resto de covariables, pero no se observan diferencias significativas entre ambos tipos de pacientes.

Tabla 52. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la mortalidad global.

	HR	IC (95%)	p
Mutación			0,190
Mutadas	(línea base)		
No mutadas	1,914	0,725 5,052	
Grado			0,562
I			
II			0,402
III			0,283
RH			0,592
Negativos			
Positivos			
QT adyuvante			0,026
No	(línea base)		
Sí	5,603	1,232 25,487	
HT adyuvante			0,004
No	(línea base)		
Sí	0,234	0,086 0,637	

RH: receptores hormonales, QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, p: p-valor.

Como hemos comentado anteriormente, hay que tener en cuenta el reducido número de eventos y la presencia de variables con un elevado nivel de datos faltantes que además no se distribuye uniformemente entre las subpoblaciones, dificultando ambos hechos la detección de factores pronóstico relacionados con la supervivencia global.

4.4.2.3.2. Supervivencia cáncer específica durante los primeros 150 meses de seguimiento

De las 8 pacientes incluidas en el estudio con mutación que fallecen durante los primeros 150 meses de seguimiento, 7 fallecen debido al cáncer y 1 por otras causas. Del mismo modo, de las 12 pacientes sin la mutación que fallecen durante los primeros 150 meses de seguimiento, todas mueren debido al cáncer. Por tanto las conclusiones de la SG y de la SCE serán muy similares.

4.4.2.3.3. Recaída durante los primeros 150 meses de seguimiento

La Tabla 53 muestra la distribución de recaídas según los valores observados en las principales características basales consideradas en el presente estudio, junto con el ajuste de un modelo de regresión de Cox univariante para cada una de estas características. Identificamos que, de las 166 pacientes con mutación incluidas en esta comparación, 58 (34,9%) recaen durante el seguimiento, mientras que de las 332 pacientes sin mutación incluidas en esta comparación, 34 (10,2%) recaen durante el seguimiento. Por tanto se observan importantes diferencias ($p < 0,001$) desde el punto de vista univariante en la SLR entre las pacientes portadoras de la mutación y las que no la tienen.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Tabla 53. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída.

	No recaen	Recaen	HR	IC (95%)		p
Total	406 (81,5%)	92 (18,5%)				
Mutación						<0,001
Mutadas	108 (65,1%)	58 (34,9%)	(línea base)			
No mutadas	298 (89,8%)	34 (10,2%)	0,414	0,264	0,649	
Edad al diagnóstico			0,960	0,943	0,979	<0,001
Media (DT)	53,2 (13,2)	44,5 (9,8)				
Mediana (RI)	51 (43-63)	44 (37-50)				
<=35 años	31 (62,0%)	19 (38,0%)				
36-49 años	148 (75,5%)	48 (24,5%)				
>=50 años	227 (90,1%)	25 (9,9%)				
Status menopausia						0,001
Premenopáusica	142 (71,0%)	58 (29,0%)	(línea base)			
Perimenopáusica	29 (80,6%)	7 (19,4%)	0,622	0,284	1,363	0,235
Postmenopáusica	234 (89,7%)	27 (10,3%)	0,418	0,263	0,665	<0,001
cT						0,225
T1-T2	391 (82,0%)	86 (18,0%)	(línea base)			
T3-T4	15 (71,4%)	6 (28,6%)	1,670	0,730	3,823	
cN						0,050
NO	313 (83,5%)	62 (16,5%)	(línea base)			
>NO	93 (75,6%)	30 (24,4%)	1,549	1,001	2,398	
IS Asociado						0,787
No	228 (79,2%)	60 (20,8%)	(línea base)			
Sí	53 (80,3%)	13 (19,7%)	1,086	0,595	1,984	
pT						0,892
T0-T1-T2	382 (81,8%)	85 (18,2%)	(línea base)			
T3-T4	24 (80,0%)	6 (20,0%)	0,944	0,412	2,163	
pN						0,194
NO	271 (83,1%)	55 (16,9%)	(línea base)			
>NO	135 (78,9%)	36 (21,1%)	1,321	0,868	2,012	

	No recaen	Recaen	HR	IC (95%)		p
Total	406 (81,5%)	92 (18,5%)				
ILV						0,706
No	143 (73,7%)	51 (26,3%)	(línea base)			
Sí	23 (74,2%)	8 (25,8%)	0,866	0,410	1,828	
Grado						0,047
I	93 (90,3%)	10 (9,7%)	(línea base)			
II	145 (82,4%)	31 (17,6%)	1,609	0,786	3,295	0,194
III	114 (75,0%)	38 (25,0%)	2,308	1,143	4,662	0,020

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

RH						<0,001
Negativos	109 (70,3%)	46 (29,7%)	(línea base)			
Positivos	293 (86,9%)	44 (13,1%)		0,433	0,286	0,656
HER2						0,495
Negativo	342 (84,2%)	64 (15,8%)	(línea base)			
Positivo	31 (79,5%)	8 (20,5%)		1,292	0,619	2,697
QT						0,013
No	200 (88,5%)	26 (11,5%)	(línea base)			
Sí	206 (75,7%)	66 (24,3%)		1,794	1,130	2,847
HT						0,001
No	111 (71,2%)	45 (28,8%)	(línea base)			
Sí	295 (86,3%)	47 (13,7%)		0,491	0,325	0,741
Braquiterapia						0,301
No	287 (83,7%)	56 (16,3%)	(línea base)			
Sí	96 (80,0%)	24 (20,0%)		1,288	0,798	2,078
SOBP previo						0,76704
No	335 (80,7%)	80 (19,3%)	(línea base)			
Sí	56 (86,2%)	9 (13,8%)		1,114	0,544	2,281
CRR mama previo						0,945
No	366 (81,0%)	86 (19,0%)	(línea base)			
Sí	38 (92,7%)	3 (7,3%)		0,960	0,300	3,073

cT: tamaño tumoral clínico , cN: afectación ganglionar clínica, IS: in situ, pT: tamaño tumoral patológico, pN: afectación ganglionar patológica, ILV: infiltración linfovascular, RH: receptores hormonales, QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, SOBP: salpingooforectomía bilateral profiláctica, CRR: cirugía de reducción de riesgo, HR: hazard ratio, p:p-valor

En la Tabla 53 podemos ver que la no mutación tiene un efecto protector de la recaída durante los primeros 150 meses. No obstante esta comparación puede estar sesgada, ya que las características de las pacientes con y sin mutación son muy diferentes. Por ejemplo, hemos visto que la edad también tiene un efecto protector, por lo que como las pacientes no mutadas son más mayores, podría ocurrir que esta diferencia de edad explicase todas las diferencias en la recaída entre ambos grupos. Para controlar el efecto de estas variables vamos a construir un modelo multivariante introduciendo la mutación de la paciente, e incluyendo mediante un procedimiento secuencial aquellas variables relacionadas con la supervivencia libre de recaída local. La Tabla 54 muestra el modelo resultante. Podemos ver que la mutación pierde su potencia pronóstica en presencia de la edad, estadio clínico T, estado receptores hormonales y estado HER2.

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

Las pacientes no mutadas presentan por término medio una reducción de recaída a corto plazo del 33,0% respecto a las mutadas, pero esta disminución no es estadísticamente significativa.

Tabla 54. Análisis multivariante del efecto de la mutación sobre la supervivencia libre de recaída.

	HR	IC (95%)		p-valor
Total				
Mutación				0,574
Mutadas	(línea base)			
No mutadas	0,855	0,495	1,477	
Edad al diagnóstico	0,959	0,937	0,982	0,001
Status menopausia				0,761
Premenopáusica				
Perimenopáusica				0,553
Postmenopáusica				0,525
cN				0,047
NO	(línea base)			
>NO	1,615	1,007	2,590	
Grado				0,742
I				
II				0,827
III				0,526
RH				0,012
Negativos	(línea base)			
Positivos	0,546	0,341	0,874	
QT adyuvante				0,904
No				
Sí				
HT adyuvante				0,180
No				
Sí				

cN: afectación ganglionar clínica, RH: receptores hormonales, QT: Quimioterapia, HT: hormonoterapia, HR. hazard ratio

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

4.4.2.3.3. Recaída locorregional durante los primeros 150 meses de seguimiento

La Tabla 55 muestra el porcentaje de pacientes que experimentan RLR en esta muestra de pacientes según diferentes características basales de interés. También se adjunta el ajuste de un modelo de supervivencia libre de recaída local univariante para los principales factores pronósticos considerados. Evidenciamos que, una vez equilibrados los dos grupos (mutadas y no mutadas) en función de estadio clínico T, estadio clínico N y estado HER2, se observan diferencias significativas en la SLR locorregional durante los primeros 150 meses de seguimiento entre mutadas y no mutadas ($p=0,038$), con un riesgo de RLR medio para las no mutadas un 68,8% inferior que para las mutadas.

Tabla 55. Análisis univariante de la supervivencia libre de recaída local.

	No recaen localmente	Recaen localmente	HR	IC (95%)		p
Total	479 (96,2%)	19 (3,8%)				
Mutación						0,038
Mutadas	152 (91,6%)	14 (8,4%)	(línea base)			
No mutadas	327 (98,5%)	5 (1,5%)	0,312	0,104	0,939	
Edad al diagnóstico			1,008	0,972	1,045	0,679
Media (DT)	51,6 (13,2)	49,7 (11,4)				
Mediana (RI)	50 (42-61)	47 (43-55)				
<=35 años	48 (96,0%)	2 (4,0%)				
36-49 años	186 (94,9%)	10 (5,1%)				
>=50 años	245 (97,2%)	7 (2,8%)				
Status menopausia						0,511
Premenopáusica	192 (96,0%)	8 (4,0%)	(línea base)			
Perimenopáusica	33 (91,7%)	3 (8,3%)	2,174	0,576	8,206	0,252
Postmenopáusica	253 (96,9%)	8 (3,1%)	1,141	0,411	3,163	0,800
cT						-
T1-T2	458 (96%)	19 (4%)				
T3-T4	21 (100%)	0 (0,0%)				
cN						0,265
N0	363 (96,8%)	12 (3,2%)	(línea base)			
>N0	116 (94,3%)	7 (5,7%)	1,701	0,668	4,334	
IS asociado						0,682
No	274 (95,1%)	14 (4,9%)	(línea base)			
Sí	64 (97,0%)	2 (3,0%)	0,733	0,166	3,233	

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

pT							-
T0-T1-T2	448 (95,9%)	19 (4,1%)					
T3-T4	30 (100%)	0 (0%)					
pN							0,773
N0	314 (96,3%)	12 (3,7%)	(línea base)				
>N0	164 (95,9%)	7 (4,1%)	1,14699	0,45141	2,91441		
ILV							0,395
No	182 (93,8%)	12 (6,2%)	(línea base)				
Sí	30 (96,8%)	1 (3,2%)	0,411	0,053	3,180		
Grado							0,779
I	99 (96,1%)	4 (3,9%)	(línea base)				
II	170 (96,6%)	6 (3,4%)	0,631	0,173	2,299	0,485	
III	146 (96,1%)	6 (3,9%)	0,709	0,193	2,606	0,605	
RH							0,122
Negativos	145 (93,5%)	10 (6,5%)	(línea base)				
Positivos	328 (97,3%)	9 (2,7%)	0,487	0,196	1,212		
HER2							0,430
Negativo	395 (97,3%)	11 (2,7%)	(línea base)				
Positivo	37 (94,9%)	2 (5,1%)	1,834	0,406	8,278		
QT adyuvante							0,956
No	219 (96,9%)	7 (3,1%)	(línea base)				
Sí	260 (95,6%)	12 (4,4%)	0,973	0,368	2,576		
HT adyuvante							0,297
No	147 (94,2%)	9 (5,8%)	(línea base)				
Sí	332 (97,1%)	10 (2,9%)	0,615	0,247	1,533		
Braquiterapia							0,895
No	331 (96,5%)	12 (3,5%)	(línea base)				
Sí	116 (96,7%)	4 (3,3%)	1,079	0,347	3,359		
SOBP previo							0,625
No	385 (95,8%)	17 (4,2%)	(línea base)				
Sí	77 (98,7%)	1 (1,3%)	0,598	0,076	4,685		
CRR mama previo							-
No	426 (95,9%)	18 (4,1%)					
Sí	49 (100%)	0 (0%)					

cT: tamaño tumoral clínico , cN: afectación ganglionar clínica, IS: in situ, pT: tamaño tumoral patológico, pN: afectación ganglionar patológica, ILV: infiltración linfovascular, RH: receptores hormonales, QT: quimioterapia, HT: hormonoterapia, SOBP: salpingooforectomía bilateral profiláctica, CRR: cirugía de reducción de riesgo, HR: hazard ratio, p: p-valor

RESULTADOS Y DESARROLLO ARGUMENTAL

En la Tabla 55 podemos ver que ninguna de las características incluidas en el estudio para las que ha sido posible ajustar un modelo predictivo parecen estar significativamente relacionadas con la SLR locorregional, a excepción de la presencia de mutación. La Figura 55 muestra la SLR locorregional de ambos grupos de pacientes.

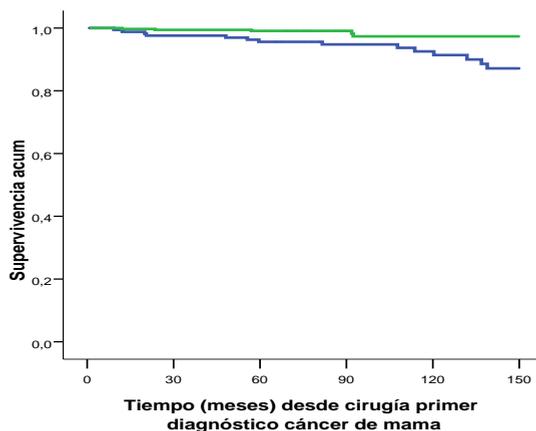


Figura 55. Supervivencia libre de recaída local en mutadas frente a no mutadas

Hay que tener en cuenta el reducido número de eventos detectados durante los primeros 150 meses de seguimiento (19 RLR), lo que dificulta la detección de factores pronóstico de la SLR locorregional. Como hemos comentado anteriormente, hay que ser cautelosos con los resultados obtenidos por las diferentes limitaciones asociadas a los datos recogidos. Además hay que tener presente las RLR fuera del horizonte considerado en este trabajo, que sabemos no son despreciables (9 de las 23 recaídas registradas en el total de pacientes con mutación fueron posteriores a los 150 meses de seguimiento), por lo que sería necesario incrementar el seguimiento de las pacientes no mutadas para poder comparar la SLR de forma global, ya que podría confirmarse o desaparecer la tendencia que se observa en la Figura 55.

5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El manejo de las mujeres portadoras de mutación *BRCA* que desarrollan un CM tiene complicaciones médicas, psicológicas y sociales asociadas. Ha evolucionado en las últimas dos décadas pero, en la actualidad, continúan existiendo ciertas controversias.

Estos tumores suelen presentar un fenotipo más agresivo y es conocido el mayor riesgo que dicha alteración genética confiere de padecer un CM contralateral y/o un CO. Sin embargo, existen dudas sobre si tienen mayor probabilidad de recaer locorregionalmente. En mujeres con CM esporádico, sin historia familiar de CM o CO, la CC seguida de RT es el tratamiento de elección desde que se demostró que ofrecía similar supervivencia que la mastectomía unilateral. Sin embargo, continúa siendo discutido y permanece en debate cuál es el mejor tratamiento local que le podemos ofrecer a una mujer portadora de mutación *BRCA* a la que se diagnostica de CM. La literatura ofrece estudios con resultados contradictorios entre sí. Unos abogan por una mayor incidencia de RLR y otros no consideran que el aumento de riesgo en portadoras sea significativo. La mayoría son estudios retrospectivos, de pequeño volumen y no exentos de sesgos.

En el presente estudio hemos planteado la hipótesis de que exista una mayor tasa de RLR en pacientes con CM portadoras de mutación *BRCA*, intervenidas de forma conservadora, comparándolas con pacientes con CM esporádico. Para ello hemos analizado las características clinicopatológicas en 173 mujeres con CM y mutación *BRCA1* o *BRCA2* en línea germinal, operadas con cirugía local pertenecientes a las 5 UCGC integradas en el Programa de Cáncer Hereditario de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana y las hemos comparado con 813 mujeres con CM intervenidas de forma conservadora que no presentan antecedentes familiares de CM ni CO.

DISCUSIÓN

En lo referente a las **características clínicas de los grupos a estudio**, hemos objetivado que la edad media al diagnóstico de CM en mujeres portadoras de mutación de nuestra serie es de 43,1 años (42,3 años en *BRCA1* y 44,5 años en *BRCA2*), destacando que casi una cuarta parte de los diagnósticos, el 21,4%, se realizó en mujeres menores de 35 años (22,8% en *BRCA1* y 18,6% en *BRCA2*). Ello está en consonancia con lo publicado en la literatura. El CM en mujeres con mutación patogénica en *BRCA* aparece a edades más tempranas y con características de mayor agresividad, de ahí que la prevención en portadoras sanas mediante técnicas de imagen se inicie a los 30 años. Sin embargo en los estudios publicados la edad media al diagnóstico osciló en un amplio margen entre los 36 años¹³² hasta los 49 años¹²⁵. Mayoritariamente eran premenopáusicas en el momento del diagnóstico (68,8%), con tumores inferiores a los 5 cm (95,8%) y sin afectación ganglionar (75,4%).

Las **características anatomopatológicas de los CM** desarrollados en mujeres portadoras de nuestra serie están en concordancia con lo objetivado en estudios previamente reportados. *BRCA1* tiene características singulares bien conocidas mientras que el fenotipo de *BRCA2* es menos específico. La histología predominante es el CDI (83,2%). El subtipo carcinoma medular ha sido desarrollado en el 7,5% de los casos, presentando diferencias entre *BRCA 1* (10,5%) y *BRCA2* (1,7%), tal y como era esperable. El estadio patológico más frecuente ha sido los tumores pT1-pT2 (89,5%) y pN0 (69,6%). Hemos objetivado que las características AP que adquieren relevancia estadísticamente significativa entre el subgrupo con mutación *BRCA1* y *BRCA2* de nuestro estudio han sido el grado histológico ($p=0,019$) y el status de los receptores hormonales ($p<0,001$). Los tumores *BRCA1* tienen en mayor proporción un grado III (60,9%) frente a un pequeño número de pacientes cuyo tumor presenta grado I (4,3%), mientras que los *BRCA2* no están tan definidos, el 44,4% eran grado II y el 40,0% grado III. Esto último contrasta con otros estudios que han reportado una alta prevalencia de tumores grado III en *BRCA2*¹⁵⁴ pero justificable en cuanto a que el grado es una técnica, en parte, patólogo-dependiente.

DISCUSIÓN

Del mismo modo, los tumores *BRCA1* de nuestro estudio no suelen expresar RH (67,5%), mientras que sí lo hacen el 74,6% de los *BRCA2*. Este hecho se encuentra en concordancia con lo previamente reportado por otros autores, salvo que a diferencia de Eerola y cols¹⁵⁵, nosotros no hemos podido demostrar que la diferencia de CM con RH positivos en *BRCA2* dependa de la edad, dado que hemos evidenciado un mayor porcentaje tanto en mujeres que han padecido el CM antes de los 50 como después, siendo en ambos casos la diferencia con respecto a *BRCA1* estadísticamente significativa, tal y como otros grupos como el de Foulkes¹⁵⁶ han descrito. Tal y como se publica en la literatura, en el 90,5% de los casos, estos tumores no expresan her2. Esto hallazgos explican la alta proporción de mujeres portadoras de mutación que recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante (81,5% de los casos) y las diferencias entre ambos subtipos *BRCA* (86,0% *BRCA1* y 72,9% *BRCA2*, $p=0,041$) y el menor empleo de hormonoterapia en *BRCA1* con respecto a *BRCA2* (28,1% vs 81,4%, $p<0,001$).

Por otra parte, los controles presentaron tumores de mama principalmente a edades por encima de los 55 años (50,2%), en mujeres postmenopáusicas (68,2%), siendo mayoritariamente tumores pequeños (91,5% pT1-T2) de histología ductal infiltrante (88,8%), sin afectación ganglionar (57,4%), grado II (42,2%), con expresión de receptores hormonales (79,2%) y ausencia de expresión de proteína her2 (81,5%).

Hemos encontrado diferencias entre los casos y los controles en cuanto a edad de diagnóstico ($p<0,001$), status de menopausia ($p<0,001$) tamaño tumoral ($p=0,046$), la afectación ganglionar ($p=0,004$), grado histológico ($p<0,001$), presencia de ILV ($p=0,009$), RH ($p<0,001$) y Her2 ($p=0,018$).

Podemos concluir que los tumores de mama en la población de mujeres portadoras de mutación *BRCA* se presentan a edad más joven, premenopáusicas, con tumores diagnosticados a estadios más precoces, con mayor porcentaje de ILV, grado III, y fenotipo triple negativo.

DISCUSIÓN

Nuestra serie presenta una **mediana de seguimiento** de los casos desde el año de diagnóstico de 10,84 años (11,08 años en *BRCA1* y 10,69 años en *BRCA2*), tiempo que a priori parece suficiente para detectar una RLR, inclusive si ésta fuera tardía. Y de 7,19 años en el grupo control. La mediana de seguimiento de los estudios de la literatura ha sido dispar, oscilando entre 4 años en el estudio de García-Etienne y cols¹³² y 14,9 años en el estudio de Nilsson y cols¹³³. Por orden de publicación podemos revisar que hay seguimientos de 14,5 años¹²⁵, 7 años¹²⁷, 6,1 años¹²⁹, 7,9 años¹²⁰, 4,3 años¹²¹, 8,2 años¹²³, 13,4 años¹³¹. Ello ha supuesto motivo de crítica dado que se baraja que la RLR en pacientes mutadas suele ser más tardía que en CM esporádico y algunas publicaciones presentan un periodo de seguimiento corto. Probablemente la tasa de RLR en alguno de estos estudios hubiera resultado superior si se hubieran seguido durante más tiempo.

En lo referente a la **historia familiar de los casos**, nuestro análisis es uno de los pocos estudios que la ha registrado de una forma coherente y estricta, reportando que el 32,9% de las pacientes tienen al menos dos familiares con CM en primer grado y el 28,5% un familiar de primer grado con CM, evidenciando familias con alta carga de antecedentes tumorales. El 15,1% presenta un antecedente de CO en un familiar de primer grado y el 4,3% son pacientes que han tenido un doble tumor de mama y ovario. Sólo el 2,2% de las pacientes han sido diagnosticadas de su CM antes de los 30 años. El grupo Turner y cols,¹²⁵ así como el de Haffty y cols¹²⁷ recogieron si la paciente presentaba una historia familiar no significativa, historia familiar moderada o fuerte historia familiar de CM, sin definir el tipo de parentesco. En el segundo, el 32% de las pacientes refirieron una historia familiar moderada y el 54% una fuerte frente a un 31% de mujeres con CM esporádico e historia familiar moderada y 13% con CM esporádico y fuerte historia. El hecho que pacientes con CM esporádico en algunos estudios presenten antecedentes familiares nos hace pensar en un posible sesgo.

DISCUSIÓN

El grupo de Kirova¹³⁰ sí que detalla los criterios familiares de selección, entre los que figuran: dos afectos de primer grado, habiendo padecido al menos uno de ellos el CM antes de los 41 años o CO a cualquier edad; al menos tres familiares con CM de primer o segundo grado entre sí.

Decidimos no incluir entre los casos a las pacientes visitadas en la UCGC con historia familiar de CM que no presentaran mutación patogénica en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, como son las variantes de efecto desconocido y las familias con resultado no informativo en el estudio genético. Pensamos que estos datos podían suponer un sesgo dado que no está claro en la actualidad hasta qué punto las variantes de efecto desconocido podrán reclasificarse en el futuro a patogénicas pudiendo predisponer o no a una mayor incidencia de recaída local. Tampoco podemos saber si las familias con varios casos de CM y resultado genético no informativo tienen una mayor agregabilidad de casos debido a mutaciones en otros genes de penetrancia intermedia o baja que predisponen a CM y a RLR pero que no existe suficiente evidencia para estudiarlos todavía. Sin embargo, otros estudios sí que han incluido a estas pacientes. Entre las 105 mujeres con CM esporádico del estudio de Haffty y cols¹²⁷ se encontraban 94 no informativas y 11 variantes de efecto desconocido. El grupo de Seynaeve¹²⁹ incluyó 61 pacientes con resultado no informativo entre los 87 casos, pareados con 174 controles, realizando el análisis de forma comparativa entre los tres subgrupos. Brekelmans y cols¹²¹ incluyen en su grupo de casos a 170 mujeres con mutación *BRCA1*, 90 mujeres con mutación *BRCA2* y 238 pacientes con resultado no informativo, comparándolas con 759 CM esporádicos sin antecedentes familiares.

En cuanto al **tratamiento administrado**, el 13,9% de los casos recibieron quimioterapia neoadyuvante, sin diferencias estadísticamente significativas entre *BRCA1* y *BRCA2*. El 81,5% fueron tratadas con quimioterapia adyuvante con un porcentaje significativamente superior en *BRCA1* que en *BRCA2* ($p=0,041$) y el 46,2% hormonoterapia, con un porcentaje muy superior en *BRCA2* ($p<0,001$).

DISCUSIÓN

Por el contrario, el 18,8% de los controles se trataron con quimioterapia neoadyuvante y un 15% con hormonoterapia, con una tasa de respuestas completas patológicas (4,1%) inferior al de las mujeres con mutación (50%). El porcentaje de mujeres que recibió quimioterapia adyuvante fue casi la mitad que en los casos (46,9%), siendo el 79,5% tratadas con hormonoterapia.

La **mediana de seguimiento** de los casos ha sido de 130,1 meses en los casos y de 86,3 meses en el grupo control. La **supervivencia global** estimada para el primer grupo es del 97,4% (IC 95% 96,3-98,5%) a los 60 meses y del 94,1% (91,8-96,3%) a los 120 meses, en el grupo de pacientes con CM esporádico la SG es de 97,4% (IC95% 96,3-98,5%) a los 60 meses y del 94,1% (IC95% 91,8-96,3%) a los 120 meses. No hemos reportado en nuestro estudio diferencias estadísticamente significativas en portadoras frente a los controles, coincidiendo con lo que varios estudios previos habían descrito, pese a que son pocos los que ofrecen este dato. La mayoría de ellos presentan limitaciones como el tamaño tumoral o diferencias en el tratamiento administrado, pero, ninguno de ellos ha evidenciado diferencias en OS entre ambos grupos pese a que los CM *BRCA* presentan características de mayor agresividad. Kirova y cols¹³¹ tienen un seguimiento de 161 meses y a través de una curva de Kaplan-Meier demuestra que no hubo diferencias entre ambos grupos, pero no ofrece más datos, ni siquiera estadísticos en cuanto a p o HR. Pierce y cols¹²³ evidencian que el 86% de las portadoras y el 91% de las no portadoras están vivas a los 5 años, no siendo significativo desde el punto de vista estadístico. Seynaeve y cols¹²⁹ concluye que la OS en portadoras vs no portadoras a 10 años fue de 59% vs 73 % respectivamente, p=0,08.

Hemos analizado la **supervivencia cáncer de mama específica** para contrastarla con lo publicado en la literatura objetivando que coincide con la SG, puesto que, sólo una paciente ha fallecido por otras causas diferentes a su tumor. Otros estudios que la han analizado han presentado resultados dispares.

Uno de ellos no encontró diferencias a los quince años (supervivencia global cáncer de mama específica de 92% en portadoras versus 91% en no portadoras)¹²³, mientras que otro¹²⁸ sí que identificó un mayor riesgo de muerte por CM en mutadas, tras un seguimiento de 116 meses (HR 2,39). El tercero de ellos¹²¹ tampoco identificó diferencias entre casos y controles a los 15 años, ni siquiera al realizar un subanálisis en función de la afectación ganglionar.

En cuanto a la **recaída durante el seguimiento** en nuestra población a estudio, 43,9% de los casos recaen. El 9,8% de ellas son RLR, el 26% son recaídas en la mama contralateral y 8,1% son recaídas a distancia. En este primer grupo, la mediana de tiempo hasta la recaída ha sido de 94,0 meses desde la cirugía conservadora. Del mismo modo, podemos constatar que el 12,1% de los controles recaen en alguna localización a lo largo del seguimiento, siendo ésta una primera RLR en 27 pacientes (27,6%), una recaída en la mama contralateral en 12 pacientes (12,2%) y una recaída a distancia en 59 pacientes (60,2%). La mediana de tiempo hasta la recaída en este segundo grupo ha sido de 41,0 meses desde la cirugía conservadora. Debemos destacar esta importante diferencia, objetivando que las pacientes portadoras de mutación tardan más tiempo en recaer que los controles.

Analizaremos cada tipo de recaída en las pacientes de nuestro estudio. Con respecto al riesgo de **recaída en la mama contralateral**, hemos evidenciado que la incidencia acumulada es significativamente superior en pacientes portadoras de mutación *BRCA* con respecto a no mutadas sin historia familiar. La tasa de CMC en mujeres *BRCA* ha sido de 26,01% versus 1,48% en el grupo control, similar a otras series previamente publicadas.

Robson y cols¹²⁸ reportaron un riesgo en portadoras de 27% versus 8% en controles tras diez años de seguimiento ($p=0,002$). Haffty y cols¹²⁷ comunicaron una tasa de 31% de CMC en portadoras frente a 7% en no portadoras a los 10 años ($p=0,001$).

DISCUSIÓN

Posteriormente, Metcalfe y cols¹¹⁹ en 2004 documentaron un riesgo de CMC de 43,4% en portadoras de mutación en *BRCA1* y de 34,6% en portadoras de mutación *BRCA2* a los 10 años, el cual se redujo si tomaban tamoxifeno ($p=0,05$) o realizaban SOBP ($p=0,12$), sobre todo si ésta última se llevaba a cabo antes de los 49 años ($p=0,10$). Estos datos fueron confirmados por Pierce y cols¹²⁰ que comunicaron un riesgo de CMC de 26% en portadoras vs 3% en los casos esporádicos a 10 años, $p<0,0001$, riesgo que se redujo significativamente en mutadas cuando reciben tamoxifeno ($p=0,05$). En el estudio de Garcia Etienne¹³² dicho riesgo fue de 25% vs 1% a 10 años en casos frente a los controles ($p=0,03$), sin analizar el papel modificador de la SOBP.

Se ha corroborado una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de CMC en función del status mutacional. Las portadoras de mutación *BRCA1* tienen un mayor riesgo de CMC que las portadoras de mutación *BRCA2* (28,94% versus 20,33%, $p=0,002$). Aunque se desconoce la causa de esta observación, podemos especular que la diferencia en CMC es consecuencia de las diferencias morfológicas en los CM ocasionados por mutaciones en *BRCA 1* y *BRCA 2*¹⁵⁷

Aunque numerosos estudios han identificado una disminución del riesgo de CMC en portadoras que reciben tamoxifeno o SOBP, ninguna intervención ha demostrado ser más eficaz que la mastectomía contralateral profiláctica, la cual puede minimizarlo un 91%¹⁵⁸. Dada la elevada probabilidad de desarrollar un CMC a lo largo de la vida en estas portadoras de mutación, es imprescindible informar a la paciente de forma exhaustiva de las medidas que se le pueden ofrecer para minimizar dicho riesgo. En los casos en los que la paciente decide no realizar cirugía de prevención de la mama contralateral, debemos insistir en la disminución de riesgo que otras opciones como la SOBP o la quimioprevención con tamoxifeno pueden aportar, y cuya eficacia ha sido evidenciada en numerosos estudios.

En cuanto a otros tipos de recaída, hemos recogido el porcentaje de **recaídas a distancia** de estas pacientes y que ha resultado ser de 8,09%, con importante diferencia entre subgrupos (3,51% en *BRCA1* versus 16,94% en *BRCA2*). Llama la atención que los tumores *BRCA1* tienen mayor tendencia a recaer locoregionalmente y los tumores *BRCA2* a distancia. En el grupo control han presentado metástasis a distancia el 7,26 % de las pacientes. Este hecho no se ha analizado en la mayoría de publicaciones previas salvo en dos de las expuestas en esta tesis. Una de ellas, la de Haffty et al¹²⁷, hace mención a que las portadoras presentan una supervivencia libre de enfermedad a distancia a los 5 años del 92,9% pero no ofrece datos de recaída metastásica, por el contrario, la publicación de García-Etienne y cols¹³² reporta una tasa de recaída a distancia a los 4 años de seguimiento de 3,9% en los casos y 5% en los controles.

El objetivo principal de nuestro estudio es analizar si las pacientes con CM, portadoras de mutación *BRCA* intervenidas con CC, recaen más que las mujeres con CM esporádico y mismo tipo de cirugía. Nuestro análisis nos permite concluir que, en nuestra serie, las mujeres con CM portadoras de mutación *BRCA* tratadas mediante CC y RT tienen una **incidencia acumulada de RLR** de 13,3% a 150 meses, incrementada con respecto a aquellas mujeres con CM esporádico (13,3% vs 3,3%). Y superior de forma significativa, al analizar por subgrupo de mutación, en *BRCA1* con respecto a *BRCA2* (17,5% vs 5,1%, $p=0,031$).

Esto está en desacuerdo con la revisión realizada por Liebens y cols¹⁵⁹ en 2007, en la que los autores analizaron los datos publicados de 20 estudios con el fin de abordar este hecho. Revisaron la metodología, las características de las diferentes poblaciones y los posibles sesgos. Todos los estudios fueron retrospectivos y los pacientes se intervinieron mediante mastectomía o CC+RT. Los datos indicaron que en 12 de 17 estudios, las pacientes con CM hereditario tenían un riesgo similar de RLR y OS comparado con las pacientes con CM esporádico.

DISCUSIÓN

Hay otros estudios que apoyan estos datos dado que no han objetivado diferencias en RLR atribuibles a la presencia de mutación *BRCA*. El estudio más antiguo fue el publicado por Robson y cols en 1999¹²⁶, en el cual no se evidenciaron diferencias significativas en RLR tras 10 años de seguimiento de 28 mujeres Ashkenazis con mutación y 277 mujeres Ashkenazis sin mutación. La tasa de RLR en mutadas fue 14,9% y 22% a 5 y 10 años respectivamente en mutadas, vs 4,5 y 6.9% en no mutadas, $p=0,25$.

El estudio de mayor volumen fue reportado por Pierce y cols¹²⁰ en 2006, en el cual, las mujeres portadoras de mutación *BRCA1/2* ($n=160$) se parearon con un grupo control ($n=445$), siendo todas tratadas mediante CC+RT. La tasa de RLR a 10 y 15 años fue de 12 y 24% en portadoras, versus 9 y 17% en el grupo control ($p=0,19$). Cuando se excluyó del análisis a las pacientes que se habían realizado SOBP, las portadoras tenían mayor riesgo de RLR ($p=0,03$).

Un año después, el grupo de Breckelmans¹²¹ tampoco encontró diferencias en RLR al comparar una cohorte de pacientes con CM e historia familiar de CM (90 *BRCA2*, 170 *BRCA1* y 238 no informativas) con 759 esporádicos, tras un seguimiento de 4,3-5,1 años. Se le critica que el número de RLR fue bajo para poder extraer conclusiones (tres en portadoras *BRCA2*; ocho en *BRCA1* y dieciséis en el grupo de no informativas). Los mismos resultados fueron ofrecidos por Kirova y cols¹³¹, quienes tampoco encontraron diferencias al comparar retrospectivamente 27 mujeres con mutación *BRCA* y CM, 104 mujeres con CM e historia familiar sin mutación *BRCA* y 261 controles (CM esporádico), tras seguirlas una mediana de 13,4 años ($p=0,13$).

Sin embargo, otros estudios realizados para analizar los hallazgos tras CC+RT entre portadoras y esporádicas han reportado tasas de RLR superiores en mutadas. El primero de ellos fue el publicado en 2002 por Haffty y cols¹²⁷ en el que se comunicaron los hallazgos encontrados al comparar 22 pacientes con mutación *BRCA* con 105 mujeres sin dicha alteración genética.

DISCUSIÓN

Todas fueron diagnosticadas de CM antes de los 42 años, se les realizó CC+RT y se siguieron durante 12 años. Estos autores reportaron una tasa de RLR de 49% en las mutadas frente a 21% en no mutadas ($p=0,007$).

Del mismo modo, otros dos estudios publicados en los últimos 10 años también demuestran una diferencia en RLR en ambos grupos de pacientes. Garcia-Etienne y cols¹³² siguieron durante 4 años a 54 mujeres portadoras de mutación *BRCA 1 / 2* y a 162 mujeres con CM esporádico, objetivando una tasa de RLR a 10 años de 27% en mutadas frente a 4% en no mutadas ($p=0,03$, $HR=3.9$). Los principales datos criticables en este estudio es que la mediana de edad en ambos grupos presentó diferencias estadísticamente significativas (33 años en portadoras y 39 años en los controles, $p=0,001$) y que en ninguna de las portadoras se realizó SOBP, ni recibieron tratamiento hormonal, hallazgos que podrían haber modificado la tasa de RLR. Así mismo, los propios autores valoran que el riesgo de RLR puede estar sobreestimado en portadoras dado que el estudio genético se realizó en el momento de la recaída, pudiendo haber supuesto un sesgo de selección.

En la misma dirección que el anterior pero con un diseño diferente, el estudio realizado grupo de Pierce y cols¹²³ analizó las diferentes estrategias de manejo del CM (CC vs MRM) en una cohorte de 655 mujeres portadoras de mutación. 302 de ellas fueron tratadas con CC y 353 con cirugía radical, con una mediana de seguimiento de 8,2 y 8,9 años respectivamente. El riesgo acumulado de RLR a 15 años fue de 23,5% en las primeras y de 5,5% en las segundas ($p=0,0001$, $HR=4.5$), evidenciando por tanto un mayor control local al realizar mastectomía. Por otra parte, pese a este hecho, no se reportaron diferencias en OS.

Recientemente se ha publicado un metanálisis de 10 estudios que han analizado la tasa de RLR en 526 mujeres con CM portadoras de mutación *BRCA* tratadas con CC+RT, comparándola con la 2.320 controles¹⁵⁴.

No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos (17,3% versus 11%, $p=0,07$), pero al realizar un subanálisis basado en la mediana de seguimiento se objetivó que, tras un mínimo de 7 años de seguimiento, las mujeres con mutación *BRCA* tenían un riesgo significativamente superior que las no portadoras (23% versus 15% respectivamente, $p=0,003$), no existiendo diferencias entre *BRCA1* y *BRCA2*, $p=0,20$ ¹⁵⁷.

Por tanto, podemos concluir que se confirma la hipótesis planteada, motivo de esta tesis. En nuestra serie, la tasa de RLR en pacientes con CM, mutación *BRCA* y cirugía conservadora es superior a la del grupo control. Partiendo de este dato, quisimos valorar las características de esa RLR, así como los posibles factores que la pudieran modificar.

En cuanto a las características clínicas y anatomopatológicas de la recaída locorregional, una hipótesis que ha sido analizada en varios estudios es si las RLR tempranas son **verdaderas recaídas** y las tardías son **segundos tumores primarios**, con diferente pronóstico. En nuestro caso no podemos concluir que las características clínicas y patológicas de las RLR en las pacientes *BRCA 1* y *BRCA2* sean más consistentes con el desarrollo de segundos primarios en el tejido mamario residual que con recaídas como tal, basándose en la localización, el tiempo a la recaída y los cambios histológicos, tal y como estudios previos han hecho.

Las RLR en nuestros casos han sido en forma de tumores con histología predominantemente de CDI (87,0%), existiendo la misma proporción de recaídas localizadas en el mismo cuadrante que en el diagnóstico del tumor primario que recaídas localizadas en diferentes cuadrantes (47,8%), aunque los tumores *BRCA2* sí que han recaído de forma mayoritaria en la misma localización que en el momento del diagnóstico primario, hecho que no presenta relevancia, dado que han sido exclusivamente cuatro las recaídas locales del grupo *BRCA2*.

Sin embargo, lo que puede hacernos pensar que pudieran tratarse de segundos tumores ha sido que han variado algunas características histopatológicas como el grado histológico, existiendo una mayor proporción de tumores grado III en la recaída *BRCA2* (66,7% versus 40,0% en el tumor primario) junto a una mayor proporción de expresión de RH en *BRCA1* (55,0% en la recaída versus 29,8% en el tumor primario), sin diferencias en status her2 que continúa siendo mayoritariamente negativo.

La **mediana de tiempo hasta la RLR** en las mujeres portadoras de mutación *BRCA* ha sido de 10,99 años. Siendo este el principal dato que nos permitiría pensar que se traten de segundos tumores primarios de mama, tal y como la mayoría de publicaciones previas han descrito, ya que anatomopatológicamente no ha diferido demasiado el tumor primario del tumor en el momento de la recaída ni han variado de forma significativa de localización con respecto al tumor inicial. El tiempo hasta la recaída ha sido mucho más largo en comparación con el de las no portadoras, 3,28 años, encontrándose esto en consonancia con lo que se conocía en la literatura¹⁶⁰.

En cuanto al tratamiento sistémico administrado y su influencia en la tasa de RLR, en nuestra serie se empleó Tamoxifeno como tratamiento hormonal adyuvante en 67 mujeres (38,7%) portadoras de mutación *BRCA* e inhibidores de aromatasa en 13 (7,5%). La HT no ha evidenciado, en nuestro caso, ser factor protector de mortalidad, ni de recaída global, ni de recaída local. En el grupo control, fueron 323 mujeres (39,7%) las que se trataron con tamoxifeno y 288 (35,4%) con inhibidores. Y a la vista de los resultados podemos concluir que en los controles, la administración de HT adyuvante reduce el riesgo de muerte ($p=0,019$), aunque no tiene representación en el análisis multivariante. Roza la significación como factor predictor de recaída global ($p=0,052$) en el análisis univariante, perdiendo nuevamente significación en el multivariante, y no podemos constatar su efecto protector para la recaída local en las pacientes *BRCA*, ($p=0,088$).

DISCUSIÓN

Algunos estudios de la bibliografía han analizado este hecho con resultados dispares entre sí. En algunos de ellos no se ha empleado hormonoterapia o no lo precisan, como en el análisis de Haffty y cols¹²⁷ o el de Kirova y cols¹³¹ en los que no se usó tamoxifeno en ninguna de las mujeres *BRCA*, por el pequeño tamaño muestral de los grupos analizados y la alta proporción de RH negativos en portadoras o estudios como el de Robson y cols¹²⁸ en el que ellos mismos en la discusión de su estudio comentan que el número de pacientes que recibieron este fármaco fue tan bajo que no es posible valorar el beneficio. Seynaeve y cols¹²⁹ comunican que el 3,8% de mujeres con mutación recibieron hormonoterapia frente a 2,3% de pacientes con CM esporádico, sin poder evaluar el efecto sobre la RLR por el pequeño número de pacientes. En otros se evidenció un papel protector sobre la RLR de este tratamiento, como en el estudio de Pierce 2006 y cols¹²⁰ en el que se identificó que tamoxifeno redujo un 58% la RLR ($p=0,07$, no significativo pero con tendencia a la significación) y en pacientes sin SOBIP redujo un 63% el RLR ($p=0,06$) o en el publicado por el mismo grupo años después (Pierce 2010) constatando una reducción de RLR en los que tomaron TAM, especialmente en *BRCA2* ($p=0,08$ para *BRCA2* y $p=0,13$ para *BRCA1*), hecho que ya había sido descrito por King et al en 2001 (descenso del 62% en riesgo RLR en *BRCA2*, pero no en *BRCA1*). En el metanálisis reciente de Valachis¹⁵⁴ el uso de tamoxifeno adyuvante no se asoció significativamente con RLR ($p=0,58$) pero puede ser porque tan sólo se describía su empleo y su papel protector en dos de los diez estudios incluidos.

Continuando con el tratamiento sistémico administrado, no hemos encontrado en nuestro estudio que la administración de quimioterapia, adyuvante o neoadyuvante sea un factor protector de RLR en las mujeres con mutación. De las 144 mujeres que reciben QT adyuvante, recaen 17 (12,1%) y no recaen 124 (87,9%), ($p=0,284$). De las 24 pacientes tratadas con QT neoadyuvante, recaen 3 (12,5%) y no recaen 21 (87,5%), ($p=0,781$). Sí parece que la administración de QT adyuvante proteja de la recaída global, encontrándose este dato en el límite de la significación estadística ($p=0,054$).

Y ni la QT previa a cirugía ni la posterior resultan factores modificadores de mortalidad ($p=0,699$ y $p=0,297$, respectivamente). En el grupo control, la quimioterapia sistémica neo o adyuvante no parece modificar la recaída local, pero sí la recaída global ($p<0,001$) y la mortalidad ($p=0,001$).

Ningún estudio ha demostrado que los tumores asociados a mutaciones *BRCA 1 / 2* sean más resistentes a quimioterapia que los CM esporádicos. Este hecho fue especialmente recalcado por Robson y cols¹²⁸, al encontrar que la adición de quimioterapia al tratamiento no ofrecía diferencias en supervivencia en las portadoras *BRCA1* comparado con los controles. Kriege y cols evidenciaron que los tumores asociados a mutaciones *BRCA2* son más sensibles a tratamiento con antraciclinas que los tumores esporádicos¹⁶¹ Y otros estudios han puesto de manifiesto la sensibilidad de tumores asociados a *BRCA1* a agentes quimioterápicos como los platinos o la ciclofosfamida¹⁶².

Sólo podemos corroborar estos datos en cuanto a que, tal y como hemos comentado previamente, la administración de quimioterapia adyuvante en portadoras *BRCA* de nuestro análisis sí que influye en la tasa de recaída global, rozando la significación estadística ($p=0,054$) y por otra parte haciendo alusión al porcentaje de respuestas completas que la quimioterapia neoadyuvante permite alcanzar en el grupo de los casos frente al de los controles ,12 pacientes (50%) frente a 6 pacientes (0,7%). Dentro de las mutadas, llama la atención que en *BRCA1* exista un porcentaje mucho mayor de respuestas completas patológicas frente a *BRCA2* (69,2% versus 27,3%), pese a que la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($p=0,100$).

En la literatura existe suficiente evidencia de que la realización de **SOBP en mujeres sanas portadoras *BRCA*** reduce la incidencia de CM, así como incrementa la supervivencia CM específica y la SG, principalmente en mujeres premenopáusicas¹⁶³. Tres estudios han analizado cómo la SOBP influye en la tasa de recaída a distancia o local en pacientes que han padecido un CM.

DISCUSIÓN

Pierce y cols¹²⁰ objetivaron una reducción de RLR tras SOBP en portadoras, no significativa desde el punto de vista estadístico, comparada con aquellas mujeres *BRCA* no operadas ($p=0,44$). Sin embargo, al comparar la tasa de RLR entre portadoras y controles que no realizaron SOBP, ésta fue significativamente superior en los casos ($p=0,03$). García-Etienne y cols¹³² explican que la tasa de RLR no varió en las pacientes portadoras cuando retiraron del estudio a aquellas ooforectomizadas (11 pacientes), no hubo diferencia significativa entre portadoras con SOBP y mujeres con CM esporádico sin cirugía de prevención, sugiriendo similares tasas de control local ($p=0,39$). Un tercer estudio analiza el papel de esta cirugía sobre la supervivencia CM-específica, y reporta que es un factor pronóstico significativo en el grupo de CM hereditario¹²¹.

En nuestra serie, de las 170 mujeres con CM portadoras de mutación de las que tenemos datos referentes a la realización de SOBP, se conoce que 78 (45,9%) mujeres realizaron SOBP antes de recaer y 92 mujeres no. Al realizar el análisis univariante de la supervivencia libre de recaída observamos que recaen el 68,5% de las no intervenidas frente a sólo el 14,1% de las intervenidas. Pese a que esta técnica quirúrgica tiene un efecto protector sobre la recaída ($HR=0,637$), no resulta estadísticamente significativo ($p=0,176$). Probablemente porque la cirugía preventiva se ha realizado tarde, a un tiempo mediano de 97,1 meses desde la cirugía del CM primario y al realizar el análisis mediante el modelo de Cox, pesa más el tiempo que las pacientes han permanecido con actividad ovárica que el tiempo tras la SOBP.

Por último, vamos a analizar los **factores predictores de mortalidad, de supervivencia libre de recaída y de supervivencia libre de RLR objetivados en nuestra serie.**

En cuanto a SG, sólo el status her2 ha demostrado ser un **factor predictor de mortalidad** en las pacientes con mutación *BRCA* ($p=0,026$). El 27,3% de las pacientes que expresan her2 fallecen, frente al 5,7% de mujeres que no lo expresan.

DISCUSIÓN

En el *grupo control*, la afectación clínica ganglionar ($p=0,012$), el haber recibido QT neoadyuvante ($p=0,001$) y QT adyuvante ($p=0,001$) resultan significativos en el análisis multivariante de los controles.

En lo referente a **los factores predictores de recaída global en pacientes portadoras de mutación BRCA**, hemos analizado en nuestro estudio las diferencias existentes entre el grupo de mutadas que recaen y el que no recaen, identificando que la administración de QT adyuvante roza la significación estadística como factor predictor de recaída ($p=0,054$). El 56,3% de las pacientes (18 mujeres) que no reciben QT adyuvante recaen en algún momento de su evolución, frente al 41,1% (58 mujeres) que son tratadas sistémicamente con QT. La administración de HT no alcanza la significación estadística ($p=0,130$), aunque llama la atención que mientras que la tasa de recaída en mujeres BRCA tratadas con HT tras cirugía es del 37,5%, el porcentaje de no tratadas que recaen es superior (49,5%). En el *grupo control*, tanto el status HER2 ($p=0,009$), como la administración de QT neoadyuvante ($p<0,001$) y adyuvante ($p<0,001$) resultan factores protectores de recaída en cualquier localización en el análisis multivariante de los controles.

Por otra parte, en lo concerniente a **los factores predictores de recaída locorregional en pacientes portadoras de mutación BRCA**, sólo el status mutacional predice RLR de forma significativa ($p=0,039$), probablemente en parte justificado porque sólo 3 pacientes con mutación BRCA2 han recaído localmente. La edad al diagnóstico ($p=0,06$) se encuentran en el límite de la significación. El 10,9 % de las mujeres diagnosticadas antes de los 35 años recaen localmente, el 12,9% de mujeres entre los 36-49 años y el 16,7% de mujeres con edad superior a los 50 años. En el grupo control, el tamaño tumoral clínico ($p=0,005$), la afectación clínica ganglionar ($p=0,006$), el status HER2 ($p=0,001$) son los factores predictores de RLR que mantienen su significación en el análisis multivariante de los controles.

DISCUSIÓN

Al comparar ambos grupos, casos y los controles, para valorar dichos factores predictores, el principal problema ha sido las diferencias existentes en el seguimiento de ambas poblaciones, dado que las pacientes con mutación tienen un seguimiento muy elevado frente al de los controles. Por ello, se ha comparado la evolución a corto plazo, 150 meses, y para tratar de controlar el efecto de los factores que se puedan haber distribuido de forma diferente entre los casos y los controles, se ha empleado dos estrategias de análisis. Hemos realizado un análisis multivariante para intentar aislar el efecto de la mutación controlando el de los otros factores, y un estudio emparejado, pareando a nivel del individuo las pacientes sin mutación que tienen unas determinadas características basales con pacientes con mutación que posean las mismas características.

Cuando hemos comparado, **mediante dicho análisis multivariante**, la mortalidad de ambos grupos hemos objetivado que no existen diferencias significativas en SG entre mutadas y no mutadas ($p=0,814$). Al compararlos en función de las características basales, hemos identificado que: el estadio clínico ganglionar ($p=0,008$) y la QT adyuvante ($p=0,007$) son factores pronósticos estadísticamente significativos respecto a la SG.

Al valorar la supervivencia libre de recaída de ambos grupos evidenciamos que la ausencia de mutación tiene un efecto protector de la recaída durante los primeros 150 meses de seguimiento. Las pacientes no mutadas presentan por término medio una reducción de recaída a corto plazo del 33,0% respecto a las mutadas, aunque esta disminución no es estadísticamente significativa ($p=0,110$). Inicialmente, la mutación, la edad joven, premenopausia, el grado III, estadios clínicos avanzados, la ausencia de expresión de RH, haber recibido QT y no haber recibido HT, resultan significativos, pero solamente conservan dicha significación en el análisis multivariante : la edad ($p=0,001$), la afectación clínica ganglionar ($p=0,001$), el status de los RH ($p=0,042$) y el her2 ($p=0,001$).

DISCUSIÓN

Y al analizar los factores relacionados con la RLR comparando ambas poblaciones se objetiva que la presencia de mutación resulta un factor pronóstico significativo de RLR ($p=0,030$). Las pacientes sin mutación presentan por término medio, una reducción de la RLR a corto plazo del 61,9% respecto a las portadoras de mutación, siendo esta disminución estadísticamente significativa. También son factores pronósticos de RLR el estadio clínico tumoral y ganglionar, y el her2. Es decir, recaen más locorregionalmente las pacientes con mutación ($p=0,030$), estadios clínico T ($p=0,012$) y clínico N ($p=0,001$) avanzados, y her2 positivo ($p<0,001$).

Antes de hacer referencia a los resultados obtenidos tras parear ambas poblaciones, cabe destacar que en las publicaciones comentadas a lo largo de la presente discusión, **el pareado de los casos** con los controles se ha realizado mayoritariamente por edad de diagnóstico y tiempo de seguimiento desde el diagnóstico.^{120,12,1130,131} El estudio de Garcia-Etienne y cols¹³² añade el tamaño tumoral como condición de pareamiento y el estudio de Turner y cols¹²⁵ pese a que inicialmente consideró como variables de equidad entre ambos grupos la edad, el año de tratamiento y el estadio, posteriormente añadieron: el subtipo histológico, la lateralidad, el status de los márgenes quirúrgicos y el tamaño tumoral.

Por el contrario, en otras publicaciones^{123,126,127} no se llevó a cabo una comparación entre casos y controles, sino que se analizaron una serie de variables (status *BRCA* y RLR) en una cohorte determinada de pacientes (127 mujeres diagnosticadas de CM antes de los 42 años, tratadas con CC y RT adyuvante a las que se secuenció *BRCA* y se determinó el riesgo de RLR, CMC y OS¹²⁷; 305 mujeres Ashkenazis con CM estadio precoz tratadas de forma conservadora a las que se secuenció *BRCA*, analizando la tasa de RLR¹²⁶; 655 mujeres con CM estadio temprano tratadas mediante CC+RT versus MRM, en las que se secuenció *BRCA* evaluando la tasa de RLR, recaída a distancia¹²³).

DISCUSIÓN

Nosotros hemos tenido ciertas limitaciones para parear ambas cohortes de una forma tan homogénea. Inicialmente quisimos realizarlo estrictamente por diversas variables (edad, tamaño tumoral, status ganglionar, status her2 y tiempo desde el diagnóstico) que permitieran comparar dos poblaciones muy parecidas entre sí. Esto no nos fue finalmente posible por encontrarnos en el momento del análisis con dos bases de datos con individuos que presentaban características muy dispares unos de otros. Ello nos condujo a plantear el pareamiento de casos con los controles utilizando como variables de emparejamiento aquellas relacionadas significativamente con la supervivencia libre de RLR: estadio clínico tumoral, estadio ganglionar clínico y status de HER2, pudiendo seleccionar un esquema de emparejamiento 2:1 para casos y controles.

En cuanto a la valoración del efecto de la mutación sobre la **mortalidad** global, pese a que hemos controlado la selección de no mutadas para que tengan la misma distribución de tres variables importantes en la evolución del paciente (estadio clínico T, estadio clínico N y estado her2), existen aún otras variables que se distribuyen de forma diferente en ambos grupos de pacientes y que están relacionadas con la SG del paciente como son el haber recibido QT adyuvante ($p=0,026$) o no haber recibido HT adyuvante ($p=0,004$).

El 34,9% de pacientes con mutación y el 10,2% de pacientes sin mutación **recaen** globalmente durante el seguimiento ($p<0,001$). La mutación pierde su potencia pronóstica en presencia de la edad y el estado de los RH.

Una vez equilibrados los dos grupos (mutadas y no mutadas) en función del estadio clínico T, estadio clínico N y estado her2, se observan diferencias significativas en la supervivencia libre de **RLR** durante los primeros 150 meses de seguimiento entre mutadas y no mutadas ($p=0,038$), con un riesgo de RLR medio para las no mutadas un 68,8% inferior que para las mujeres portadoras de mutación *BRCA*.

DISCUSIÓN

En la literatura no existe una homogeneidad en cuanto a los factores predictores de RLR en el análisis multivariado de cada estudio. En el estudio de Robson y cols¹²⁶ el estadio tumoral, la afectación ganglionar fueron factores predictivos para supervivencia CM-específica y SLP a distancia. Haffty y cols¹²⁷ identificaron el status *BRCA* como predictor de RLR. Robson y cols¹²⁸ en otra publicación años más tarde no hallaron ninguna asociación entre los factores analizados (edad, tipo de mutación, estadio tumoral, afectación ganglionar, grado ni tratamiento sistémico recibido) con la RLR. Pierce y cols¹²⁰, Kirova y cols^{130,131} y Nilsson y cols¹³³ coincidieron al identificar la edad como predictor de RLR. Sin embargo, el grupo de Brekelmans¹²¹ objetivó que todos los ítems que analizó (tamaño tumoral, grado histológico, quimioterapia adyuvante, status de receptores hormonales y SOBP) fueron significativos para supervivencia CM-específica, salvo la edad y la hormonoterapia adyuvante.

Por tanto, podemos concluir del presente estudio que las pacientes con mutación *BRCA* tienen mayor riesgo de RLR que las mujeres con CM esporádico. Ello debería obligarnos a replantear la actitud actual en estas pacientes, en las que hasta ahora hemos asumido que presentaban un mayor riesgo de recaída contralateral pero el mismo riesgo de RLR que las mujeres con CM sin mutación tratadas con RT, por lo que ninguna medida agresiva se llevaba a cabo. O como mínimo, informar a la paciente de los datos de nuestra serie para que ella misma pueda tomar una decisión. Aunque estos datos anteriormente expuestos deben tomarse con cautela teniendo en cuenta las **limitaciones de nuestro estudio.**

DISCUSIÓN

Algunas de ellas son: el *carácter retrospectivo* del mismo; la *multicentricidad* de la base de datos de recogida de los casos, puesto que no todos presentan el mismo grado de cumplimentación de las variables; el *diferente grado de recogida de información*, como sucede por ejemplo con variables como la infiltración linfovascular, el grado histológico o el Ki67 en los que contamos con un número elevado de desconocidas, lo cual dificulta en gran medida el poder alcanzar una significación estadística; la *heterogeneidad entre los casos y los controles*, lo que impide realizar un pareado que incluya un mayor número de variables puesto que son grupos diferentes entre sí y no es fácil encontrar individuos con las mismas características que poder emparejar. Por ejemplo, el grupo de los casos son pacientes mucho más jóvenes, con una mayor proporción de tumores triples negativos, mayoritariamente sin afectación ganglionar y tumores pequeños, mientras que en los controles estas características se encuentran mucho más repartidas. Otra limitación importante de nuestro estudio es el *diferente seguimiento de ambas cohortes*, con un reducido seguimiento de las no mutadas, lo que permite la comparación de la evolución a corto plazo pero no de largo plazo, por lo que las diferencias observadas podrían desaparecer en el análisis completo. Necesitaríamos pues disponer de un grupo de control (no mutadas) con mayor seguimiento para permitir las comparaciones.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Considerando las limitaciones del presente estudio, podemos obtener las siguientes conclusiones:

1. Las pacientes con CM, portadoras de mutación patogénica en *BRCA* y tratadas con CC, RT y tratamiento sistémico presentan un mayor porcentaje de RLR que las pacientes con CM esporádico.
2. Esta RLR en portadoras de mutación *BRCA* ocurre tardíamente, con una mediana de tiempo a la RLR de 131 meses. El 60,86% recaen antes de 150 meses y 39,13% de las RLR tienen lugar a partir de los 150 meses de seguimiento.
3. La recaída global, en cualquier localización, es mayor en mujeres con mutación *BRCA*, especialmente en jóvenes, con estadios avanzados, her2 positivo, RH negativos.
4. La RLR es mayor en el grupo de mujeres con mutación *BRCA*, estadio clínico avanzado y her2 positivo.
5. El subgrupo de *BRCA1* presenta con mayor frecuencia que *BRCA2* histología tumoral de carcinoma medular, grado histológico alto, receptores hormonales negativos, recibe en mayor porcentaje quimioterapia adyuvante y con menor frecuencia hormonoterapia que *BRCA2*. No existen diferencias en SG pero *BRCA1* suele recaer más de forma locorregional, mientras que *BRCA2* lo hace a distancia.
6. La SG entre mujeres con CM y mutación no muestra diferencias con CM esporádico
7. El análisis multivariante analizando las diferentes variables comparando el grupo con CM y mutación (173 mujeres) respecto al grupo control (813 pacientes) muestra como factor pronóstico desfavorable para SG el estadio clínico ganglionar

CONCLUSIONES

avanzado, haber recibido QT adyuvante y no haber recibido HT adyuvante. Factores estos dos últimos que se corresponderían con pacientes de mayor riesgo, que son aquellas que reciben QT adyuvante y no hormonosensibles, no tratadas con HT.

8. El análisis comparativo de los casos y los controles pareados por tamaño tumoral clínico, afectación ganglionar clínica y her2, con una mediana de seguimiento de 150 meses, muestra diferencias. Las portadoras son significativamente más jóvenes, premenopáusicas, con tumores de alto grado y RH negativos. Asimismo, las portadoras fueron tratadas en mayor porcentaje con QT adyuvante y menos con HT adyuvante. También obtienen mayor beneficio a la QT neoadyuvante con un mayor porcentaje de respuestas completas patológicas.
9. Si se confirmaran los resultados de nuestro estudio con un seguimiento mayor, podría ser motivo de plantear un cambio de actitud en pacientes con CM y mutación *BRCA* antes de indicar una CC, o incluso si conocemos el resultado de la mutación más tarde, plantearle a la paciente la mastectomía de esa mama ya tratada ante el riesgo de RLR a largo plazo.

7. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet],(Consultado 28 de Septiembre de 2015). Disponible en <http://globocan.iarc.fr>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136(5): p. E359-86.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29
4. Pollán M, Ramis R, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez D, Lope V, et al. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer*, 2007. 8; 7:78.
5. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-- results and commentary. *Ann Oncol*, 2003; 14 Suppl 5: p. v61-118.
6. Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, Lluch A, Munarriz B, Pastor M, et al. The "El Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol*, 2006; 8(7): 508-18.
7. De Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ, et al. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer*, 2006;42(3): 351-6.
8. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*, 2014; 111(7): 1454-62.
9. Chen M, Rao Y2, Zheng Y1, Wei S1, Li Y1, Guo T3, Yin P et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One*, 2014; 9(2): p. e89288.

BIBLIOGRAFÍA

10. Singletary K.W. and Gapstur S.M.. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *Jama*, 2001; 286(17): 2143-51.
11. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*, 2002; 87(11):1234-45.
12. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B, et al. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*, 2008;111(2):329-42.
13. Friedenreich CM and Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med*, 2008; 42(8):636-47.
14. Monninkhof EM, Elias SG, Vleems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*, 2007; 18(1): 137-57.
15. Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*, 2014;134(8):1871-88.
16. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol*, 2014; 32(21): 2217-23.
17. Said SM, Visscher DW, Nassar A, Frank RD, Vierkant RA, Frost MH, et al. Flat epithelial atypia and risk of breast cancer: A Mayo cohort study. *Cancer*. 2015 May 15;121(10):1548-55
18. Pollán M, Ascunce N, Ederra M, Murillo A, Erdozain N, Alés-Martínez J, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res*, 2013. 15(1): R9.
19. Rosner B, Colditz GA and Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*, 1994;139(8):819-35.
20. Bernstein L and Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*. 1993; 15(1):48-65.

BIBLIOGRAFÍA

21. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Dec; 12(4):1071-82
22. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 2010;304(15):1684-92.
23. La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, Franceschi S, Gentile A, Negri E, et al. Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female genital tract. Interim results from a case-control study. *Br J Cancer*, 1986; 54(2): 311-7.
24. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*, 1994; 86(21) 1600-8.
25. Heemskerk-Gerritsen BA, Kriege M and Seynaeve C. Association of risk-reducing surgery with cancer risks and mortality in BRCA mutation carriers. *JAMA*, 2010; 304(24): 2695.
26. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol*, 2014;32(19): 2001-9.
27. Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011; 144(5): 646-74.
28. Allgood PC, Duffy SW, Warren R and Hunnam G. Audit of negative assessments in a breast-screening programme in women who later develop breast cancer-implications for survival. *Breast*. 2006 Aug; 15(4):503-9
29. Jimeno A1, Amador ML, González-Cortijo L, Tornamira MV, Ropero S, Valentín V, et al. Initially metastatic breast carcinoma has a distinct disease pattern but an equivalent outcome compared with recurrent metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 2004; 100(9):1833-42.
30. Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E and Sinn HP. [Invasive breast cancer: the current WHO classification]. *Pathologe*. 2014 Feb; 35(1):7-17

BIBLIOGRAFÍA

31. Virnig BA1, Tuttle TM, Shamliyan T and Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst*, 2010; 102(3):170-8.
32. Zengel B, Yazarbas U, Duran A, Eliyatkin N, Demirkiran MA, Cengiz F, et al. Comparison of the clinicopathological features of invasive ductal, invasive lobular, and mixed (invasive ductal+invasive lobular) carcinoma of the breast. *Breast Cancer* 2015;22(4):374-81.
33. O'Malley, FP. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Mod Pathol*, 2010. 23 Suppl 2: S14-25.
34. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinomas of the breast--the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer*, 1989. 60(4): 605-9.
35. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000. 406(6797): 747-52.
36. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2009;101(10):736-50.
37. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98(19):10869-74.
38. Edge SB and Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010;17(6):1471-4.
39. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005;23(12):2716-25.
40. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer Jr CE, Jeong JH, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumour recurrence and locoregional recurrence in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel PROJECT Node-Positive Adjuvant Breast Cancer Trials. *J Clin Oncol*. 2006;24:2028-37.

BIBLIOGRAFÍA

41. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer*, 2003; 15;97(4):926-33.
42. Voogd AC, van Oost FJ, Rutgers EJ, Elkhuizen PH, van Geel AN, Scheijmans LJ, et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer*, 2005; 41(17): 2637-44.
43. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 2011; 378(9804):1707-16.
44. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. 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*, 1992;28a(4-5):801-5.
45. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, Silverman P, Shenk R, Kinsella T, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. *Breast J*. 2006;12:28–36
46. Chapgar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, et al. A randomized controlled trial of cavity shave margins in breast cancer. *N Engl J Med*, 2015;373(6):503-10.
47. Jones V, Linebarger J, Perez S, Gabram S, Okoli J, Bumpers H, et al. Excising additional margins at initial breast-conserving surgery reduces the need for re-excision in a predominantly African American population: a report of randomized prospective study in a public hospital. *Ann Surg Oncol*. 2015

BIBLIOGRAFÍA

48. Landercasper J, Attai D, Atisha D, Beitsch P, Bosseramn L, Boughey J, et al. Toolbox to reduce lumpectomy reoperations and improve cosmetic outcome in breast cancer patients: the american society of breast surgeons consensus conference. *Ann Surg Oncol* (2015),22:3174-83.
49. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, Van Dongen J and Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*; 12:653-660.
50. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17(4): 719-25.
51. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of to large European randomized trials. *J Clin Oncol*, 2001;19(6):1688-97.
52. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1986;22(9): 1085-9.
53. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL and Cronin WM. 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*, 1995; 333(22):1456-61.
54. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. 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*: 19-25,1992.
55. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy ith mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92:1143-50, 2000.

BIBLIOGRAFÍA

56. Jacobson JA, Danforth DN, Coan KH, et al. Ten-year results of comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl Med* 332:907-11, 1995.
57. Arriagada R, Lê MG, Rochard F and Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1996;14(5):1558-64.
58. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV and Doi SA. Survival comparisons for breast conserving surgery and mastectomy revisited: community experience and the role of radiation therapy. *Clin Med Res*. 2015;13(2):65-73
59. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M and Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*, 1995;332(14): 901-6.
60. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol*, 1990; 8(9): 1483-96.
61. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol*, 2003;14(6):833-42.
62. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*, 2005;23 (16):3686-96.
63. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005; 352(22): 2302-13.

BIBLIOGRAFÍA

64. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005;353(16): 1659-72.
65. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005; 353(16):1673-84.
66. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 2006;354(8):809-20.
67. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273-83
68. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim analysis by Nolvadex Trial Organization. *Br J Cancer*. 1998;57(6):608-11.
69. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al.. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol*. 2002;20:4141-9
70. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013; 381(9869):805-16.
71. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 2005; 365(9453):60-2.
72. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol*, 2011;12(12):1101-8.

BIBLIOGRAFÍA

73. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*, 2004;350(11):1081-92.
74. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol*, 2007;25(19): 2664-70.
75. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2003;349(19):1793-802.
76. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese R, Deutsch M, Fisher E, et al. 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*, 2002;347:1233-41.
77. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Grego M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-32.
78. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 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*. 2000;355(9217):1757-70
79. Vinh-Hung V and Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*, 2004;96(2):115-21.
80. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707-16

BIBLIOGRAFÍA

81. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. 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*, 1997;15(3): 963-8.
82. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. 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*. 2007 Aug 1; 25(22):3259-65
83. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):47-56
84. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. 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*, 1997; 337(14):949-55.
85. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*, 1999; 353(9165):1641-8.
86. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005;366(9503): 2087-106.
87. Guinot JL, Tortajada MI, Carrascosa M, Crispín V, Otero A, Ríos B, et al. Ten-year results of a phase II study with a single fraction of high-dose-rate brachytherapy (FAST-boost) after whole breast irradiation in invasive breast carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2012 Feb;14(2):109-15

BIBLIOGRAFÍA

88. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 1994;266(5182):66-71.
89. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 1995; 378(6559): 789-92.
90. Saurin AJ, Borden KL, Boddy MN, and Freemont PS. Does this have a familiar RING? *Trends Biochem Sci*, 1996; 21(6):208-14.
91. Eberhard Passarge. *Color Atlas of genetics*. 3rd edition. Flexibook.2009 (ISBN: 1588903365)
92. Yoshida K and Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*, 2004;95(11):866-71.
93. Roy R, Chun J and Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*, 2012. 12(1): p. 68-78.
94. Marmorstein LY, Ouchi T and Aaronson SA .The BRCA2 gene product functionally interacts with p53 and RAD51. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998; 95(23): 13869-74
95. Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat*, 2012; 133(3):1125-30.
96. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet*, 2000; 37(11): 828-30.
97. Sopik V, Akbari MR and Narod SA. Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet*, 2014. doi: 10.1111/cge.12548. [Epub ahead of print]
98. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*, 2010; 59(7):975-86.
99. Kluij I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, Plukker JT, de Jong D, van Krieken JH, et al. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Fam Cancer*, 2012; 11(3):363-9.

BIBLIOGRAFÍA

100. Osorio A, Rodríguez-López R, Díez O, de la Hoya M, Ignacio Martínez J, Vega A, et al. The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population. *Int J Cancer*, 2004;108(1): 54-6.
101. Chun HH and Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst)*, 2004; 3(8-9): 1187-96.
102. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*, 2014; 371(6): 497-506.
103. Díez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat*, 2003;22(4):301-12.
104. Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T, Avishai N, Kaback MM, Collins FS, et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet*, 1995; 11(2):198-200.
105. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Cáncer Hereditario*. 2ª ed. Madrid: Instituto Roche; 2010.
106. Velasco Sampedro E, Esteban Cardeñosa E, Infante Sanz M, Durán Domínguez M, Lastra Aras E, García Girón C, et al. Molecular study of the BRCA1 and BRCA2 genes in 153 breast cancer families from Castilla and Leon (Spain): new nine unclassified variants identified. *Med Clin*, 2002; 119(12):441-5.
107. Narod, SA and Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2004;4(9):665-76.
108. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat*. 2008; 29:1282–91
109. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA and Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet*, 1994;343(8899):692-5.

BIBLIOGRAFÍA

110. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 2003; 72(5):1117-30.
111. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, Vega A, Llorca G, de la Hoya M, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res*, 2008; 14(9): 2861-9.
112. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer*, 2012; 11(2):235-42.
113. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2013; 31(14):1748-57.
114. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet*, 1997; 60(2): 313-9.
115. Phillips, KA. Immunophenotypic and pathologic differences between BRCA1 and BRCA2 hereditary breast cancers. *J Clin Oncol*, 2000; 18(21 Suppl):107S-12S.
116. Lidereau R, Eisinger F, Champègne MH, Noguès C, Bièche I, Birnbaum D, et al. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res*, 2000;60(5):1206-10.
117. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW, Stewart HJ, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: an evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. *Br J Surg*, 1983; 70(9): 513-6.
118. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tellhed L, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2404-10

BIBLIOGRAFÍA

119. Metcalfe K, Lynch HT, Gadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 2004; 22(12):2328-35.
120. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2437-43
121. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, vd Ouweland A, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer*. 2007 Mar;43(5):867-76
122. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5887-92
123. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*, 2010;121(2): 389-98.
124. Vencken PM, Kriege M, Hooning M, Menke-Pluymers MB, Heemskerk-Gerritsen BA, van Doorn LC, et al. The risk of primary and contralateral breast cancer after ovarian cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers: Implications for counseling. *Cancer*, 2013;119(5): 955-62.
125. Turner BC, Harrold E, Matloff E, Smith T, Gumbs AA, Beinfield M, et al. BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations. *J Clin Oncol*, 1999; 17(10):3017-24.
126. Robson M, Levin D, Federici M, Satagopan J, Bogolminy F, Heerdt A, et al. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *J Natl Cancer Inst*, 1999;91(24):2112-7.

BIBLIOGRAFÍA

127. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet*, 2002;359(9316):1471-7.
128. Robson M, Svahn T, McCormick B, Borgen P, Hudis CA, Norton L, et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. *Cancer*, 2005;103(1):44-51.
129. Seynaeve C, Berhoog L, Van de Bosch L, Van Geel A, Menke-Pluymers M, Meijers-Heijboer E.J, et al. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*, 2004; 40(8):1150-58.
130. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer*, 2005; 41(15):2304-11.
131. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, de La Rochefordiere A, Salmon RJ, This P, et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*, 2010;120(1):119-26.
132. Garcia-Etienne C, Barile M, Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, Sagona A, et al. Breast-conserving surgery in BRCA 1 /2 mutation carriers: are e approaching an answer? *Ann Surg Oncol*, 2009;16:3380-87.
133. Nilsson et al. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*(2014),147:571-578)
134. Genetic counseling. *Am J Hum Genet*, 1975. 27(2):240-2.
135. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*, 2003; 21(12):2397-406.
136. Guía de Práctica Clínica en cáncer hereditario. Edita: Generalitat. Conselleria de Sanitat Generalitat Valenciana, 2015. Tercera edición.

BIBLIOGRAFÍA

137. Metcalfe KA, Finch A, Poll A, Horsman D, Kim-Sing C, Scott J, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer*, 2009;100(2): 421-5.
138. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C, et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*, 2005; 7(5): R833-43.
139. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2001;93(21):1633-7.
140. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen S, Van't Veer L, Garber J, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 22:1055-62, 2004.
141. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*, 2002; 346(21):1616-22.
142. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*, 2008; 26(8):1331-7.
143. Rebbeck TR, Kauff ND and Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2009;101(2):80-7.
144. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al., Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*, 2010; 304(9): 967-75.
145. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91(17):1475-9.

BIBLIOGRAFÍA

146. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90(18):1371-88.
147. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *Jama*, 2001; 286(18):2251-6.
148. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet*, 2000; 356(9245):1876-81.
149. Narod SA, Dubé MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al., Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2002; 94(23): 1773-9.
150. Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005; 14(2):350-6.
151. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *Jama*, 1997; 277(12):997-1003.
152. Pichert G, Bolliger B, Buser K and Pagani O. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol*, 2003; 14(1):9-19.
153. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*, 2007; 57(2): 75-89.
154. Agnarsson BA, Jonasson JG, Bjornsdottir IB, Barkardóttir RB, Egilsoson V, Sigurdsson H. Inherited BRCA2 mutation associated with high grade breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47:121-7.

BIBLIOGRAFÍA

155. Eerola H, Heikkila P, Tamminen A, Aittomaki K, Blomqvist C, Nevanlinna H, et al. Relationship of patients' age to histopathological features of breast tumours in BRCA1 and BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res* 2005;7:465-9.
156. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, et al. Estrogen receptor status in BRCA1 and BRCA2-related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res* 2004; 10:2029-34.
157. Valachis A, Nearchou AD and Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 144(3): 443-455.
158. Van Sprundel TC, Schmidt MK and Rookus MA. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005;93:287-92
159. Liebens FP, Carly B, Pastijn A and Rozenberg S. Management of BRCA 1 / 2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43:238-257
160. Smith T, Lee D, Turner B, Carter D and Haffty B. True recurrence versus new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognosis and therapeutic management. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2000; (48):1281-89.
161. Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, Collee JM, MMenke-Pluymers MB and Bartels CC, et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27:3764-71
162. Oakman C, Bessi S, Zafarana E, Galardi F, Biganzoli L and Di Leo A. Recent advances in systemic therapy. New diagnostics and biological predictors of outcomes in early breast cancer. *Breast Cancer Research*, 11; 2009.
163. Domchek S, Friebel T, Singer C, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Journal of the American Medical Association*, 2001; 9:967-975.

8. ANEXOS

Anexo I. Clasificación histológica de los tumores epiteliales de la mama propuesta por la OMS³⁰.

Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación (NOS)

Carcinoma lobulillar infiltrante

Carcinoma tubular

Carcinoma infiltrante cribiforme

Carcinoma medular

Carcinoma mucinoso

Carcinoma neuroendocrino

Carcinoma papilar infiltrante

Carcinoma micropapilar infiltrante

Carcinoma apocrino

Carcinoma metaplásico

Carcinoma rico en lípidos

Carcinoma secretor

Carcinoma oncocítico

Carcinoma adenoide quístico

Carcinoma de células acínicas

Carcinoma sebáceo

Carcinoma de células claras rico en glucógeno

Carcinoma inflamatorio

Carcinoma lobulillar in situ

Carcinoma ductal in situ

Hiperplasia ductal

Hiperplasia ductal atípica

Carcinoma ductal in situ

Carcinoma microinfiltrante

Anexo II. Tamaño tumoral (T). Clasificación tumoral de la American Joint Committee on cancer (AJCC)³⁸

Tumor primario	Definición
Tx	No se puede medir el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ
Tis (Paget)	Enfermedad Paget del pezón sin tumor asociado
T1	≤2 cm
T1mic	Microinvasión ≤1 cm diámetro mayor
T1a	Tamaño tumoral >0,1 cm pero ≤0,5 cm en su diámetro mayor
T1b	>0,5 cm pero ≤1 cm en su d.mayor
T1c	>1cm pero ≤ 2 cm en su d. mayor
T2	>2 cm pero ≤5 cm en su d.mayor
T3	>5 cm
T4	Cualquier tamaño pero extensión a pared costal o a piel
T4a	Afecta pared torácica sin incluir pectoral mayor
T4b	Edema, ulceración o nódulos satélite en la piel de la misma mama
T4c	T4a+T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

ANEXOS

Anexo III .Ganglios linfáticos regionales. Afectación clínica (cN). Clasificación tumoral de la AJCC³⁸.

Nx	No se pueden estudiar los ganglios (gg) linfáticos regionales.
N0	Sin metástasis en los gg linfáticos regionales.
N1	Metástasis en gg regionales Ipsilaterales móviles.
N2	Metástasis en gg regionales fijos entre sí o a otras estructuras, o clínicamente aparentes de la mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis axilares clínicamente aparentes.
N3	Metástasis en gg infraclaviculares ipsilaterales o de la mamaria interna ipsilaterales clínicamente aparentes con gg axilares homolaterales clínicamente visibles o metástasis en gg supraclaviculares homolaterales con o sin afectación de los nódulos de los gg de la axila o mamaria interna.
N3a	Metástasis en gg infraclaviculares homolaterales y en gg axilares.
N3b	Metástasis en gg homolaterales de la mamaria interna y en gg axilares.
N3c	Metástasis en gg supraclaviculares homolaterales.

Anexo IV. Afectación patológica gg linfáticos (pN). Clasificación AJCC³⁸.

pN0	No metástasis en gg regionales.
pN0 (i-)	No metástasis en gg regionales. IHQ negativa.
pN0 (i+)	No metástasis en gg regionales. IHQ positiva con CTA (grupo de células neoplásicas <0,2 mm).
pN0 (mol-)	No metástasis en gg regionales. Estudio molecular negativo.
pN0 (mol+)	No metástasis en gg regionales. Estudio molecular positivo.
pN1	Metástasis en 1-3 gg axilares y/o en gg mamarios internos con afectación microscópica detectada por disección del ganglio centinela.
pN1mi	Micrometástasis (>0,2mm, < 0,2 cm).
pN1a	Metástasis en 1 a 3 gg axilares.
pN1b	Metástasis en gg mamarios internos con afectación microscópicamente detectada por disección del ganglio centinela.
pN1c	Metástasis en 1-3 gg axilares y en gg mamarios internos con afectación microscópicamente detectada por disección del ganglio centinela.
pN2	Metástasis en 4-9 gg axilares o en gg mamarios internos clínicamente aparentes en ausencia de gg axilares afectados.
pN2a	Metástasis en 4-9 gg axilares (al menos un depósito tumoral >0,2 cm)
pN2b	Metástasis en gg mamarios internos clínicamente detectados en ausencia de gg axilares afectos.
pN3	Metástasis en ≥10 gg axilares, o infraclaviculares o mamarios internos ipsilaterales clínicamente detectados en presencia de ≥1 gg axilares afectados; o ≥3 gg axilares con metástasis microscópicas en gg mamarios internos clínicamente negativos o en supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en ≥10 gg axilares (al menos un depósito tumoral >0,2 cm) o metástasis en gg infraclaviculares.
pN3b	Metástasis en gg mamarios internos ipsilaterales clínicamente detectables en presencia de ≥1 gg axilares afectados ;o≥ 3 gg axilares y en gg de la mamaria interna con afectación microscópica.
pN3c	Metástasis en gg supraclaviculares ipsilaterales.

Anexo V. Metástasis a distancia (M).Clasificación tumoral de la AJCC³⁸.

Mx	No se puede estudiar la presencia de metástasis
M0	No existen metástasis
M1	Metástasis a distancia

ANEXOS

Anexo VI. Estadios del CM. Clasificación tumoral de la AJCC³⁸.

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
IIIA	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
IIIB	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
IIIC	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Anexo VII. Exención consentimiento informado por FISABIO



ELIAS RUIZ ROJO, Secretario del Comité Ético de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CEIC DGSP-CSISP)

INFORMA

Que reunido el citado CEIC GGSP-CSISP el día 24 de abril de 2015, y según consta en el Acta de la misma fecha, ha evaluado el siguiente proyecto de investigación:

<i>Título</i>	Recaída ipsilateral en pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora y portadoras de mutación BRCA		
<i>Investigador Principal</i>	M ^a José Juan Fita		
<i>Promotor</i>	FISABIO		
<i>Código/s</i>	AEMPS:		
<i>Versión Protocolo</i>	1	<i>Fecha</i>	17/4/15
<i>Versión Hoja Información</i>		<i>Fecha</i>	
<i>Paciente Informado</i>		<i>Fecha</i>	
<i>Exención Consentimiento Informado</i>	SI, el equipo investigador no dispondrá -ni a partir de estas bases de datos ni de otras fuentes- información identificativa de los pacientes		
<i>Compensaciones económicas</i>	No existen		

Que se han evaluado, en su caso, las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con los postulados éticos.

Que el protocolo evaluado cumple los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009, la vigente Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre investigaciones médicas en seres humanos, la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Por todo ello, este Comité ha acordado **APROBAR** el mencionado proyecto.

En Valencia, a 4 de mayo de 2015.

El Secretario del CEIC de la DGSP y CSISP

Fdo.: Elías Ruiz Rojo

