

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Obstetricia y Ginecología



TESIS DOCTORAL

**Estado de los márgenes quirúrgicos y riesgo de recidiva
locorregional en cirugía conservadora del cáncer de mama.
¿Qué distancia debe considerarse como margen afecto?**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jaime Siegrist Ridruejo

Directores

Elsa Mendizábal Vicente
María Cebollero Presmanes
Luis Ortiz Quintana

i

Madrid 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



**ESTADO DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y RIESGO DE
RECIDIVA LOCORREGIONAL EN CIRUGÍA CONSERVADORA
DEL CÁNCER DE MAMA. ¿QUÉ DISTANCIA DEBE
CONSIDERARSE COMO MARGEN AFECTO?**

TESIS DOCTORAL

Jaime Siegrist Ridruejo

Directores:

**Elsa Mendizábal Vicente
María Cebollero Presmanes
Luis Ortiz Quintana**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



**ESTADO DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y RIESGO DE
RECIDIVA LOCAL REGIONAL EN CIRUGÍA CONSERVADORA
DEL CÁNCER DE MAMA. ¿QUÉ DISTANCIA DEBE
CONSIDERARSE COMO MARGEN AFECTO?**

TESIS DOCTORAL

Jaime Siegrist Ridruejo

Madrid, 2017



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Dña. ELSA MENDIZÁBAL VICENTE, profesor asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **“Estado de los márgenes quirúrgicos y riesgo de recidiva locorregional en cirugía conservadora del cáncer de mama. ¿Qué distancia debe considerarse como margen afecto?”**, del que es autor **D. Jaime Siegrist Ridruejo**, ha sido realizado bajo su dirección, y reúne las características necesarias para su presentación y defensa pública con el fin de optar al Grado de Doctor.

Y para que conste, firma el presente certificado en Madrid, a 17 de abril de 2017.

Dña. Elsa Mendizábal Vicente



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

D. LUIS ORTIZ QUINTANA, Director de la Cátedra Extraordinaria de Patología de la Mama Fundación Tejerina (Universidad Complutense de Madrid)

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **“Estado de los márgenes quirúrgicos y riesgo de recidiva locorregional en cirugía conservadora del cáncer de mama. ¿Qué distancia debe considerarse como margen afecto?”**, del que es autor **D. Jaime Siegrist Ridruejo**, ha sido realizado bajo su dirección, y reúne las características necesarias para su presentación y defensa pública con el fin de optar al Grado de Doctor.

Y para que conste, firma el presente certificado en Madrid, a 17 de abril de 2017.

Prof. Ortiz Quintana



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Dña. MARÍA CEBOLLERO PRESMANES, médico especialista en Anatomía Patológica, Doctora en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **“Estado de los márgenes quirúrgicos y riesgo de recidiva locorregional en cirugía conservadora del cáncer de mama. ¿Qué distancia debe considerarse como margen afecto?”**, del que es autor **D. Jaime Siegrist Ridruejo**, ha sido realizado bajo su dirección, y reúne las características necesarias para su presentación y defensa pública con el fin de optar al Grado de Doctor.

Y para que conste, firma el presente certificado en Madrid, a 17 de abril de 2017.

Dña. María Cebollero Presmanes

A Coru.

A Cova, a Cecilia, a Jaime y a Pelayo.

Y a los que vengan.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible esta tesis doctoral.

A la Dra. Mendizábal Vicente, a la Dra. Cebollero Presmanes y al Profesor Ortiz Quintana, en calidad de codirectores de la tesis, por el apoyo y las facilidades recibidas.

A María García Peña, por su ayuda en la revisión de los cristales de Anatomía Patológica.

A Antonio y a Yolanda; a Santi y a Laura, por su ayuda al revisar los últimos detalles de esta tesis.

A Santiago Lizarraga, por haberme animado siempre a seguir adelante, por haber confiado siempre en mí. Gracias por tu ejemplo y por tu amistad.

A Patricia, a Sole, a Ángel y sobre todo a Elsa, compañeros de la Sección de Ginecología Oncológica del Hospital Gregorio Marañón. Por haberme enseñado gran parte de lo que soy como médico. Por su trabajo y esfuerzo diario.

A Alicia, a Nacho, a Mariló y a Begoña, por su ayuda en la recta final.

A mis compañeros del Hospital Gregorio Marañón, a los que tanto debo.

A mis padres, porque sin vosotros nada habría sido.

A mis hijos. Por todo el tiempo que os debo.

A Coru, porque si terminar esto es un triunfo, es más suyo que mío.

A Aquél en quien todo lo puedo, porque me sostiene aún sin yo saberlo en los momentos más difíciles de mi vida.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	21
INDICE DE TABLAS	23
INDICE DE FIGURAS	31
RESUMEN	39
<i>Summary</i>	44
1. INTRODUCCIÓN	49
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	57
Objetivo principal	59
Objetivos secundarios	60
3. MATERIAL Y MÉTODOS	61
3.1. Diseño y justificación	63
3.1.1. <i>Estudio de factibilidad</i>	63
3.1.2 <i>Diseño del estudio</i>	63
3.1.3 <i>Análisis de supervivencia</i>	64
3.2 <i>Ámbito y duración</i>.....	65
3.3. Población de estudio	65
3.3.1. <i>Criterios de inclusión</i>	65
3.3.2. <i>Criterios de exclusión</i>	66
3.3.3. <i>Inclusión de pacientes con tumores bilaterales</i>	66
3.3.4. <i>Estudio de factibilidad</i>	67
3.4. Fuente de información	67

3.5. Definición operativa de variables	68
3.5.1. <i>Variables independientes del estudio</i>	68
3.5.2. <i>Potenciales factores de confusión y variables modificadoras del efecto.....</i>	70
3.5.2.1. Variables demográficas y de control:	70
3.5.2.2. Variables anatomopatológicas, quirúrgicas y oncológicas	71
3.5.2.3. Parámetros moleculares del tumor	74
3.5.2.4. Tratamientos complementarios	76
3.5.3. <i>Variable resultado principal.....</i>	78
3.5.4. <i>Variables resultado secundarias.....</i>	79
3.6. Tamaño de la muestra	80
3.7. Métodos para la obtención de los datos	81
3.8. Manejo de los datos	82
3.9. Análisis de los datos	84
3.10. Control de calidad.....	88
3.11. Aspectos éticos y protección de los sujetos participantes.....	88
3.11.1. <i>Evaluación beneficio-riesgo</i>	89
3.11.2. <i>Información a los sujetos y consentimiento informado</i>	90
3.11.3. <i>Confidencialidad de los datos</i>	90
3.12. Recursos y asignación de tareas.....	91
3.13. Financiación	91
4. RESULTADOS	93
4.1. Selección de la muestra.....	95
4.1.1. <i>Estudio de factibilidad</i>	95
4.1.2. <i>Población del estudio.....</i>	97
4.2. Análisis descriptivo de la muestra del estudio	100
4.2.1. <i>Variables demográficas, clínicas y diagnósticas</i>	100
4.2.2. <i>Variables quirúrgicas.....</i>	104

4.2.3. Variables anatomoclínicas.....	107
4.2.3.1. Características de las piezas quirúrgicas.....	107
4.2.3.2. Carcinoma ductal in situ	111
4.2.3.3. Carcinoma infiltrante	112
4.2.3.4. Estado de los márgenes.....	115
4.2.4. Tratamientos complementarios.....	121
4.2.4.1. Radioterapia.....	121
4.2.4.2. Terapias sistémicas.....	123
4.2.5. Datos del seguimiento	127
4.3. Análisis de la supervivencia en función de la afectación del margen final	133
4.3.1. Análisis comparativo de las cohortes “márgenes libres” y “márgenes afectados”	133
4.3.2. Recidiva locorregional y márgenes afectados.....	136
4.3.2.1. Análisis univariante	136
4.3.2.2. Análisis multivariante.....	141
4.3.2.3. Recidiva local y márgenes afectados	157
4.3.2.4. Recidiva regional y márgenes afectados.....	162
4.3.3. Enfermedad a distancia y márgenes afectados	169
4.3.4. Supervivencia libre de enfermedad y márgenes afectados.....	175
4.3.5. Mortalidad, supervivencia global y márgenes afectados	176
4.4. Análisis de la supervivencia en función de la distancia al margen final	180
4.4.1. Riesgo de recidiva locorregional.....	183
4.4.1.1. Sensibilidad y especificidad de la distancia al margen como test diagnóstico de aparición de recidiva locorregional.....	183
4.4.1.2. Efecto de la distancia al margen sobre el riesgo de recidiva locorregional	186
4.4.1.3. Elaboración de un modelo con fines predictivos para recidiva locorregional que incluya la distancia al margen	190
4.4.1.4. Puntos de corte en la distancia al margen para considerar un margen afectado	191
4.4.1.5. Categorización de la distancia al margen	194

4.4.1.6. Carcinoma infiltrante	196
4.4.1.7. Carcinoma in situ	199
4.4.1.8. Riesgo de recidiva local en función de la distancia	199
4.4.1.9. Riesgo de recidiva regional en función de la distancia.....	201
4.4.2. <i>Riesgo de metástasis a distancia en función de la distancia al margen</i>	202
4.4.3. <i>Supervivencia libre de enfermedad en función de la distancia al margen</i>	203
4.4.4. <i>Supervivencia global en función de la distancia al margen</i>	204
4.5. Efecto de la ampliación de márgenes sobre el riesgo de recidiva	207
4.5.1. <i>Estado de los márgenes en la pieza inicial y riesgo de recidiva locorregional</i>	207
4.5.2. <i>Realización de ampliación intraoperatoria y riesgo de recidiva locorregional</i>	210
4.5.3. <i>Realización de cirugía de ampliación de márgenes (re-escisión) y riesgo de recidiva locorregional</i>	211
4.5.4. <i>Variables compuestas relacionadas con la ampliación de márgenes y riesgo de recidiva locorregional</i>	213
5. DISCUSIÓN.....	215
5.1. Diseño del estudio	217
5.2. Características de la muestra.....	219
5.2.1. <i>Variables independientes: Estado de los márgenes, distancia al margen</i>	219
5.2.1.1. <i>Afectación de márgenes</i>	219
5.2.1.2. <i>Distancia al margen</i>	220
5.2.2. <i>Variables resultado</i>	222
5.2.3. <i>Covariables y factores de confusión</i>	222
5.2.3.1. <i>Antecedentes clínicos</i>	222
5.2.3.2. <i>Pruebas diagnósticas</i>	223
5.2.3.3. <i>Carcinoma infiltrante, carcinoma in situ y componente intraductal extenso</i>	224
5.2.3.4. <i>Tumores bilaterales</i>	225
5.2.3.5. <i>Quimioterapia neoadyuvante</i>	226

5.2.3.6. Radioterapia.....	226
5.2.3.7. Ampliaciones intraoperatorias y cirugías de ampliación de márgenes	228
5.3. Efecto de la afectación del margen quirúrgico (“ink on tumor”) sobre la supervivencia en cáncer de mama	229
5.3.1. Efecto de la afectación de los márgenes sobre el riesgo de RLR.....	229
5.3.2. Efecto de la afectación de los márgenes sobre el riesgo de RL.....	233
5.3.3. Efecto de la afectación de los márgenes sobre el riesgo de RR.....	234
5.3.4. Efecto de la afectación de los márgenes sobre el riesgo de MTS.....	236
5.3.5. Efecto de la afectación de los márgenes sobre la supervivencia	237
5.4. Efecto de la distancia al margen final sobre la supervivencia en cáncer de mama	239
5.4.1. La distancia al margen (variable continua) como predictor de eventos en cáncer de mama	239
5.4.2. La distancia al margen (variable categórica) como predictor de recidiva locorregional en cáncer de mama.....	242
5.5. ¿Existe un umbral seguro para minimizar el riesgo de recidiva?	244
5.6. Cirugía inicial, ampliaciones, re-escisiones, y riesgo de RLR	248
5.7. Fortalezas del estudio	251
5.8. Limitaciones del estudio.....	253
6. CONCLUSIONES.....	255
7. BIBLIOGRAFÍA.....	259
ANEXOS.....	267
ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (BASE DE DATOS DE MS ACCESS).....	269
ANEXO 2: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLOGICO (AEMPS)	273
ANEXO 3: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	275

ANEXO 4: <i>HOJA INFORMATIVA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO</i>	276
ANEXO 5: <i>MODELOS DE REGRESIÓN EMPLEADOS PARA ESTUDIAR LA ASOCIACIÓN DE LOS MÁRGENES AFECTADOS CON EL RIESGO DE METÁSTASIS A DISTANCIA</i>	281
ANEXO 6: <i>ESTUDIO DE DISTINTOS PUNTOS DE CORTE EN LA DISTANCIA AL MARGEN SOBRE EL RIESGO DE RECIDIVA LOCAL/REGIONAL</i>	284

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AUC: Área bajo la curva; *area under curve*

BAG: Biopsia con aguja gruesa

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela

cc: Centímetros cúbicos

CDIS: Carcinoma ductal in situ

CEIC: Comité ético de investigación clínica

CIE: Componente intraductal extenso (>25%)

Gy: Gray

HR: *Hazard ratio*, razón de tasas de supervivencia

HT: Hormonoterapia

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

IHQ: Inmunohistoquímica

mm: Milímetros

MTS: Metástasis a distancia

OSNA: *One-step nucleic acid amplification*; amplificación de ARN en un solo paso

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina

QT: Quimioterapia

RLR: Recidiva locorregional

RL: Recidiva local

ROC/COR: *Receiver operating characteristics*; características operativas del receptor

RR: Recidiva regional

RT: Radioterapia

SD: Desviación estándar, *standard deviation*

SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Extensión de la afectación del margen	72
Tabla 2: Tipos histológicos de cáncer de mama según la guía NCCN versión 2.2016	73
Tabla 3: Estimación del tamaño muestral.	81
Tabla 4: Casos con información relativa a las principales variables y covariables en el estudio de factibilidad	97
Tabla 5: Temporalidad de los tumores bilaterales.	99
Tabla 6: Pruebas radiológicas realizadas en el momento del diagnóstico	103
Tabla 7: Intervenciones de ampliación de márgenes	104
Tabla 8: Intervenciones sobre la axila.....	106
Tabla 9: Método de estudio del ganglio centinela.	107
Tabla 10: Tipos histológicos en la población del estudio.....	109
Tabla 11: Características de los casos con carcinoma intraductal.....	111
Tabla 12: Características histológicas e inmunohistoquímicas de los tumores infiltrantes	114
Tabla 13: Distancia categorizada al margen en carcinoma infiltrante y carcinoma in situ.	119

Tabla 14: Características de los márgenes en las piezas iniciales, en las ampliaciones intraoperatorias y en las piezas de las cirugías de re-escisión.	120
Tabla 15: Radioterapia administrada a los tumores incluidos en el estudio	122
Tabla 16: Tratamientos neoadyuvantes.....	124
Tabla 17: Tratamientos adyuvantes sistémicos administrados tras la cirugía	125
Tabla 18: Tratamientos de hormonoterapia de primera y segunda línea.....	126
Tabla 19: Recaídas y fallecimientos acaecidos durante el seguimiento	129
Tabla 20: Lugares de recaída en el momento del diagnóstico de recaída locorregional (RLR). RL: Recaída local. RR: Recaída regional.....	130
Tabla 21: Diferencias entre las cohortes de márgenes afectados y márgenes libres (Estadísticos: Chi cuadrado de Pearson, Test de Fisher, T de Student).....	135
Tabla 22: Relación de diversos factores con el riesgo de recidiva locorregional (RLR). Los factores de riesgo y los factores protectores alcanzaron significación estadística mediante la prueba de Mantel-Haenszel (LogRank).	138
Tabla 23: Efecto de la afectación de los márgenes sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión (primer modelo). Regresión de Cox incluyendo las variables significativas en el análisis univariante.	143
Tabla 24: Efecto de la afectación de los márgenes sobre el RLR en presencia de factores de confusión (segundo modelo). Regresión de Cox incluyendo las variables significativas en el análisis univariante, excepto "invasión linfovascular"	144

Tabla 25: Efecto de la afectación de los márgenes sobre el RLR en presencia de factores de confusión (tercer modelo). Regresión de Cox incluyendo únicamente las variables significativas en el análisis univariante con todos los casos recogidos.	144
Tabla 26: Evaluación de la interacción de márgenes afectados con otras covariables sobre el riesgo de RLR.....	146
Tabla 27: RLR en función del status del margen y del tratamiento con hormonoterapia.....	147
Tabla 28: Efecto de la afectación de los márgenes en carcinoma infiltrante sobre el RLR en presencia de factores de confusión. Regresión de Cox incluyendo las variables significativas en el análisis univariante.....	153
Tabla 29: Efecto de la afectación de los márgenes en carcinoma infiltrante sobre el RLR en presencia de factores de confusión. Regresión de Cox excluyendo "invasión linfovascular".	154
Tabla 30: Efecto de la afectación de los márgenes en carcinoma infiltrante sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión. Regresión de Cox incluyendo únicamente Edad, RT y HT como factores de confusión.	154
Tabla 31: Evaluación de la interacción de los márgenes afectados con otras variables de confusión sobre el riesgo de RLR en carcinoma infiltrante. Se representan las interacciones significativas y los HR de márgenes positivos.....	155
Tabla 32: Asociación de diversas variables con el riesgo de RLR en carcinoma in situ (pTis/pT1mi).....	157

Tabla 33: Efecto de diversas variables sobre el riesgo de recidiva local ipsilateral.	159
Tabla 34: Efecto del status del margen sobre el riesgo de recidiva local en presencia de factores de confusión.....	160
Tabla 35: Interacciones de la variable márgenes para recidiva local. El HR de tener un margen afectado se modifica en función de la sobreexpresión de HER2 y la edad de la paciente.....	161
Tabla 36: Factores asociados con el riesgo de recaída en las cadenas ganglionares regionales (análisis univariante).....	164
Tabla 37: Factores asociados con el riesgo de recaída en las cadenas ganglionares regionales (análisis multivariante mediante regresión de riesgos proporcionales).	165
Tabla 38: Relación de diversos factores con el riesgo de metástasis a distancia (análisis univariante).....	171
Tabla 39: Análisis del efecto del status del margen sobre el riesgo de metástasis a distancia en presencia de factores de confusión.	172
Tabla 40: Variables modificadoras del efecto para el riesgo de metástasis a distancia en función de la afectación del margen quirúrgico.....	174
Tabla 41: Factores asociados a la aparición de cualquier tipo de recidiva tras cirugía conservadora por cáncer de mama en la cohorte del estudio (Análisis multivariante mediante regresión de Cox).	176

Tabla 42: Análisis del efecto de la afectación del margen quirúrgico sobre el riesgo de muerte por cáncer de mama en presencia de factores de confusión (regresión de Cox).....	179
Tabla 43: Asociación del incremento de la distancia del tumor al margen quirúrgico (mm) con el riesgo de eventos terminales por cáncer de mama (n=475).	180
Tabla 44: Asociación del incremento de la distancia del tumor al margen quirúrgico (mm) con el riesgo de eventos terminales por cáncer de mama en los tumores con márgenes libres (distancia>0mm) (n=426).	181
Tabla 45: Asociación del incremento de la distancia al margen quirúrgico en tumores infiltrantes (pT1a o superior) con el riesgo de eventos terminales por cáncer de mama (n=424).....	181
Tabla 46: Asociación del incremento de la distancia al margen quirúrgico en tumores infiltrantes (pT1a o superior) con márgenes libres (distancia>0mm) con el riesgo de eventos terminales por cáncer de mama (n=384).....	182
Tabla 47: Asociación del incremento de la distancia al margen quirúrgico en tumores in situ (pTis o pT1mi) con el riesgo de eventos terminales por cáncer de mama (n=51).....	183
Tabla 48: Valores de sensibilidad y especificidad para predecir recidiva locorregional en función de la distancia al margen.....	184

Tabla 49: Efecto de la distancia del margen sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión (primer modelo). Regresión de Cox incluyendo las variables significativas en el análisis univariante (n=301).....	187
Tabla 50: Efecto de la distancia del tumor al margen sobre el RLR en presencia de factores de confusión (segundo modelo). Regresión de Cox incluyendo las variables significativas en el análisis univariante, excepto "invasión linfovascular" (n=443).	188
Tabla 51: Efecto de la distancia del tumor al margen (mm) sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión (tercer modelo). Regresión de Cox incluyendo únicamente las variables significativas en el análisis univariante con todos los casos recogidos (n=475).....	189
Tabla 52: Valores de la distancia al margen en milímetros según las cuales el modelo predictivo resultaría positivo en pacientes tratadas con cirugía conservadora y posterior radioterapia y sobreimpresión del lecho. Las edades representadas corresponden a los percentiles 5, 50 y 95 de la muestra.....	192
Tabla 53: Exactitud diagnóstica del modelo predictivo para predecir recidiva locorregional con el punto de corte de 0,045 para carcinoma in situ y carcinoma infiltrante.....	193
Tabla 54: Comportamiento del modelo predictivo sobre el total de casos analizados de la muestra, considerando como test positivo aquellos con valores del modelo iguales o superiores a 0,045; RLR: recidiva locorregional.	193

Tabla 55: Número de casos (N), porcentajes de RLR (Eventos), razones de riesgo (HR) e intervalos de confianza del mismo en función de las distintas categorías de la variable categorizada "Distancia al margen" (regresión de Cox univariante)...	194
Tabla 56: Razones de riesgos para recidiva locorregional de las distintas categorías en función de la distancia al margen para los casos de carcinoma infiltrante. La categoría de referencia es la distancia superior a 10 mm. Desglose en función del tratamiento con radioterapia. Dado el escaso tamaño muestral de la subcohorte que no recibió RT, los HR no se exponen por no ser significativos.	197
Tabla 57: Análisis del efecto de la distancia al margen (mm) sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión en carcinoma in situ.	199
Tabla 58: Tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de las distintas categorías de la distancia al margen.	203
Tabla 59: Supervivencia global y supervivencia específica al cáncer de mama, ambas a 5 años, de las distintas categorías de la distancia al margen.	205
Tabla 60: Relación de diversos parámetros de las piezas iniciales de cirugía conservadora con el riesgo de recidiva locorregional (análisis univariante).....	207
Tabla 61: Efecto (Odds Ratio) de distintos umbrales de distancia al margen sobre el riesgo de recidiva local en carcinoma infiltrante y carcinoma ductal in situ en los principales meta-análisis [10, 13, 14].	241
Tabla 62: HR de las distintas categorías de la afectación al margen en estudios similares. Los datos de Bodilsen se refieren a recidiva local e incluyen únicamente la categoría "0-2mm" [21, 55].	243

Tabla 63: Razón de riesgos para recidiva locorregional en función de distintos puntos de corte para considerar un margen afectado (análisis univariante)..... 284

Tabla 64: Estudio de los HR para recidiva locorregional (RLR) en función de distintos puntos de corte para considerar un margen afectado o seguro en presencia de factores de confusión (edad, alto grado nuclear, Boost, tamaño tumoral, radioterapia y afectación axilar). Desglose para carcinoma infiltrante e in situ. 285

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diseño de cohortes retrospectivas	64
Figura 2: A) Cambios yatrógenicos del margen: necrosis coagulativa. B) Margen marcado con tinta china	69
Figura 4. Selección de la cohorte de estudio.....	98
Figura 5: Distribución de casos por año	100
Figura 6: Distribución de edades de la muestra.....	101
Figura 7. Relación entre el porcentaje de re-escisiones y la realización previa de biopsia escisional y resonancia magnética; evolución a lo largo de los años del estudio.....	105
Figura 8: Características físicas de las piezas quirúrgicas.....	108
Figura 10: Estadios tumorales y regionales de los tumores incluidos en el estudio	110
Figura 12: A) Distribución del diámetro mayor del tumor en los tumores infiltrantes. B) Distribución del volumen estimado en los tumores infiltrantes. C) Correlación entre volumen y diámetro máximo en los tumores infiltrantes.....	113
Figura 13: Fuente de información de la que se obtuvo la variable "distancia definitiva al margen (mm)"	117

Figura 14: A) Distancia definitiva al margen (mm) representada en tramos de 1 mm. B) Distancia definitiva al margen categorizada. C) Distancia categorizada en carcinoma infiltrante y carcinoma in situ.....	118
Figura 16: Duración de la hormonoterapia al cierre del estudio.....	127
Figura 18: Resúmenes de casos con aparición de algún evento durante el seguimiento (RL, RLR, MTS, cualquier recidiva, muerte). En las gráficas de la derecha se muestra n los histogramas con el momento de aparición del evento en cuestión.....	131
Figura 19: Proporción de casos dentro de cada cohorte (márgenes libres/afectados) según el año de la cirugía	136
Figura 20: Función de supervivencia. Relación entre riesgo de recidiva locorregional y márgenes libres o afectados.....	137
Figura 21: Funciones de supervivencia para recidiva locorregional de los principales tratamientos adyuvantes: A)Radioterapia. B)Quimioterapia. C)Hormonoterapia.....	139
Figura 22: Funciones de supervivencia para recidiva locorregional de los principales parámetros histológicos e inmunohistoquímicos: A)Sustitutos del fenotipo molecular (St Gallen 2015). B) Sobre-expresión de HER2. C)Receptores de estrógenos. D) Carcinoma ductal in situ.....	140
Figura 23: Predicción de la supervivencia a RLR en carcinoma infiltrante con cada uno de los posibles patrones de valores de las variables independientes binarias en	

el modelo predictivo seleccionado para una edad constante (Edad media de la cohorte).	149
Figura 24: Curvas de supervivencia obtenidas mediante el modelo predictivo para una mujer con carcinoma infiltrante y una edad de 57,6 años en función de los posibles patrones de grado nuclear alto, sobreexpresión de HER2, radioterapia y hormonoterapia. A)Patrones para márgenes afectados. B)Patrones para márgenes libres.	150
Figura 25: Representación gráfica del logaritmo de la función acumulada de riesgo para el modelo de Cox seleccionado, estratificado por la afectación de márgenes quirúrgicos.	151
Figura 26: Análisis de los residuales Martingale y la edad al diagnóstico. Los residuales se distribuyen entre +1 y -1. Representación de la línea LOESS (en rojo).	152
Figura 27: Curvas de supervivencia a recaída local en función de la afectación del margen quirúrgico.	158
Figura 28: Curvas de supervivencia a recidiva en las cadenas ganglionares regionales según la afectación del margen.....	162
Figura 29: Curvas de supervivencia a recidiva en los ganglios linfáticos regionales en función del fenotipo inmunohistoquímico.....	164
Figura 30: Comprobación del supuesto de relación log lineal de la dosis total de radioterapia sobre el lecho sobre el riesgo de recidiva regional mediante el análisis de los residuales de Martingale. En rojo se representa la línea LOESS.....	166

Figura 31: Curvas de supervivencia a recidiva regional en función de la administración de quimioterapia.....	167
Figura 32: Curvas de supervivencia a recidiva regional en función de los diversos esquemas de quimioterapia adyuvante.....	168
Figura 33: Curvas de supervivencia a metástasis a distancia en función del status del margen.....	169
Figura 34: Comprobación del supuesto de relación log lineal de la variable cuantitativa "Número de ganglios afectados" para el riesgo de metástasis a distancia mediante el análisis de los residuales de Martingale.....	173
Figura 35: Curvas de Kaplan Meier comparando la supervivencia libre de enfermedad en las cohortes con márgenes afectados y márgenes libres ($p < 0,001$).	175
Figura 36: A)Curvas de supervivencia global (Kaplan Meier)en función de la afectación del margen. B)Curvas de supervivencia específica al cáncer de mama (Kaplan Meier) en función de la afectación del margen	177
Figura 37: Curva ROC de la distancia al margen para predecir recidiva locorregional (RLR) independientemente del tiempo de seguimiento.	184
Figura 38: Curva ROC tiempo-dependiente de la distancia al margen para predecir recidiva locorregional (RLR).	185
Figura 39: Curvas ROC de la distancia al margen (mm) como predictor de recidiva locorregional (RLR) independientemente del tiempo de seguimiento. A)Casos de carcinoma infiltrante. B)Casos de carcinoma in situ (pTis o pT1mi).	186

Figura 40: Análisis de los residuales de Martingale para comprobar el ajuste del modelo al supuesto de relación log lineal de la distancia al margen con el riesgo de recidiva locorregional.....	189
Figura 41: Curva ROC del modelo predictivo empleado para predecir recidiva locorregional. Variables incluidas: Márgenes afectados; Distancia al margen; Carcinoma in situ; Sobreexpresión de HER2; G3; Edad; Sobreimpresión del lecho ("boost") y la interacción de los márgenes afectados con la sobreexpresión de HER2.	191
Figura 42: Representación de las funciones de supervivencia de las distintas categorías de la variable "Distancia al margen" (Kaplan Meier).	195
Figura 43: Curva ROC del modelo calculado para estimar el riesgo de recidiva locorregional (RLR) en los casos de carcinoma infiltrante.	198
Figura 44: Riesgo de recidiva local en las distintas categorías de la distancia al margen.	200
Figura 45: Curvas de supervivencia para recidiva regional según las categorías de la distancia al margen.....	201
Figura 46: Curvas de supervivencia a metástasis a distancia de las distintas categorías de la distancia al margen.	202
Figura 47: Funciones de supervivencia libre de enfermedad de las distintas categorías de la distancia al margen.	204

Figura 48: A) Funciones de supervivencia global para las distintas categorías de la distancia al margen. B) Funciones de supervivencia específica al cáncer de mama. Nótese que la escala es diferente que en la primera gráfica.....	206
Figura 49: A y B) Riesgo de RLR en función del estado de los márgenes en la pieza principal de la cirugía inicial en todos los casos (A) y en los casos con márgenes finales libres (B). C y D) Riesgo de RLR en función de la extensión de la afectación del margen en la pieza principal de la cirugía inicial en todos los casos (C) y en los casos con márgenes finales libres (D).	209
Figura 50: Supervivencia a recidiva locorregional en función de la realización de ampliaciones intraoperatorias. A) Muestra total. B) Muestra con márgenes afectados en las piezas principales de la cirugía conservadora.	210
Figura 51: Efecto de la ampliación de márgenes sobre el riesgo de recidiva locorregional en mujeres con márgenes afectados en la cirugía inicial.	211
Figura 52: Efecto de la persistencia de tumor residual en la cirugía de re-escisión sobre el riesgo de recidiva locorregional.	212
Figura 53: Pieza quirúrgica en la que se alcanza el status de margen libre y riesgo de recidiva locorregional.	213
Figura 54: Número de intervenciones de ampliación de márgenes realizadas y riesgo de recidiva locorregional.....	214
Figura 55: Afectación focal de un margen por carcinoma intraductal. Se observan los cambios yatrogénicos sobre el margen quirúrgico y la presencia de células tumorales en un único conducto mamario que alcanza el margen.	219

Figura 56: Medición de la distancia al margen mediante el software LAS EZ.....	221
Figura 57: Imágenes de invasión del espacio linfovascular por un tumor de mama.	230
Figura 58: Tinción inmunohistoquímica para Ki67.	237
Figura 59: Riesgo ajustado de recidiva local para la distancia al margen como variable continua y categórica (Bodilsen et al., 2016).	240
Figura 60: Carcinoma ductal in situ situado a menos de 2 mm del margen de resección.	244
Figura 61: Estudio de la distancia al margen en una pieza de ampliación de márgenes. Pese a la mala conservación de los cristales, se observa el margen interno de la ampliación, con el tumor residual adyacente, y el margen externo, tintado.	249

RESUMEN

TÍTULO DEL ESTUDIO

Estado de los márgenes quirúrgicos y riesgo de recidiva locorregional en cirugía conservadora del cáncer de mama. ¿Qué distancia debe considerarse como margen afecto?

ÁMBITO DEL ESTUDIO

Unidad de Mama (Ginecología). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/O'Donnell 40. 28009 Madrid.

OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar el efecto de la distancia del tumor al margen y de la afectación del mismo sobre el riesgo de recidiva locorregional.

DISEÑO

Estudio de cohortes retrospectivo con análisis de la supervivencia

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama, cirugía conservadora, márgenes quirúrgicos, distancia al margen, recidiva locorregional

MARCO CONCEPTUAL Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Un meta-análisis reciente ha establecido que, en ausencia de afectación del margen quirúrgico de resección, no se requieren distancias mínimas del tumor al margen en terapia conservadora del cáncer de mama infiltrante para minimizar el riesgo de recidiva local (RL). Para carcinoma intraductal, otros meta-análisis recomiendan distancias superiores a 1 ó 2 mm. Sin embargo, varios autores han cuestionado estos hallazgos por la metodología de estos estudios recogidos por estos meta-análisis.

OBJETIVOS

Objetivo principal: Establecer si en nuestro entorno actual la afectación del margen quirúrgico (“*ink on tumor*”) aumenta significativamente el riesgo de recidiva locorregional (RLR) en cirugía conservadora del cáncer de mama, infiltrante o intraductal. Determinar si existe en determinados supuestos una distancia mínima del tumor al margen que minimice el riesgo de RLR.

Objetivos secundarios: Analizar el efecto de la afectación del margen y de la distancia sobre el riesgo de RL, recidiva regional (RR), recaída a distancia (MTS) y supervivencia. Analizar el efecto de la ampliación de márgenes sobre el riesgo de RLR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohortes retrospectivas unicéntrico con análisis de la supervivencia. Los casos son mujeres con carcinoma de mama tratados con cirugía conservadora sin mastectomía posterior intervenidas quirúrgicamente entre 2000 y 2011. Se recogieron como variables independientes la afectación del margen (afectado/libre) y la distancia del tumor al margen en milímetros(mm) como variable continua y como variable categorizada. Se recogieron múltiples variables de confusión demográficas, diagnósticas, quirúrgicas, histopatológicas y sobre los tratamientos recibidos.

Las cohortes con márgenes afectados y márgenes libres se compararon para valorar su homogeneidad. Se determinó el riesgo de RLR, RL, RR, MTS y muerte para cada grupo, comparándose la supervivencia por el método de Kaplan Meier y regresión de Cox en presencia de variables de confusión y modificadoras del efecto.

Se evaluó la distancia del tumor al margen como variable continua y como variable categorizada para las variables resultado principal (RLR) y secundarias. Se diseñó un modelo predictivo que incluyese la distancia al margen, las variables de confusión significativas y las interacciones relevantes. Para establecer puntos de corte se emplearon curvas ROC tiempo-dependientes que evaluaron la validez pronóstica de la distancia como único valor predictivo, y también del modelo

predictivo diseñado anteriormente. Se eligió un punto de corte de la curva ROC. Se calcularon teóricamente los umbrales de distancia al margen en función de las otras variables incluidas en el modelo predictivo.

RESULTADOS

842 tumores de 819 mujeres se incluyeron finalmente en el estudio. La mediana de seguimiento fue de 106 meses. El grupo con márgenes finales afectados tuvo un diámetro tumoral medio mayor ($p=0,006$) y recibió con menos frecuencia radioterapia (83% frente a 96%; $p<0,001$).

En presencia de factores de confusión, la afectación de un margen se asoció significativamente con un incremento del riesgo de RLR (HR 3,7; IC 95% 1,9 a 7,1), RL (HR 2,9; IC 95% 1,3 a 6,2), RR (HR 7,1; IC 95% 2,3 a 21,8) y metástasis a distancia (HR 2,4; IC 95% 1,1 a 3,2). La afectación del margen no se asoció a un incremento del riesgo de muerte por cáncer de mama en el análisis multivariante. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años fue del 93,6% en los casos con márgenes libres, frente al 80,7% en aquellos con tumor en el margen. La supervivencia global (SG) a 5 años fue del 95,2% para los casos con márgenes libres y del 89,4% para los casos con márgenes afectados. Se observó una interacción relevante de la afectación del margen con el alto grado nuclear y con la sobre-expresión de HER2; en estos casos se modificó el efecto incrementándose el riesgo de RLR al tener un margen afectado.

Resultados similares se observaron analizando únicamente los casos con carcinoma infiltrante. Sin embargo, al analizar los casos con carcinoma in situ no se hallaron efectos significativos.

Se obtuvo una distancia al margen final en el 56,4% de la muestra ($n=475$). La distancia como variable continua se asoció con una disminución del riesgo de RLR significativa, incluso al excluir los casos con márgenes afectados. En el análisis multivariante, la distancia resultó significativa incluso al ajustar el modelo con la afectación del margen y otras variables de confusión (HR 0,75; IC 95% 0,65 a 0,87). La distancia al margen se asoció con el riesgo de RLR y de RL en el análisis multivariante, tanto en los casos con carcinoma infiltrante como en intraductal.

Al analizar la distancia al margen categorizada la única categoría que se asoció con un incremento del riesgo de RLR fue la de márgenes afectados.

El mejor modelo predictivo para RLR ($R^2=0,129$) incluyó las variables “Márgenes afectados”, “Distancia al margen (mm)”, “Edad al diagnóstico (años)”, “Carcinoma in situ”, “Sobre-expresión de HER2”, “Alto grado nuclear (G3)” y “Administración de sobreimpresión sobre el lecho tumoral (Boost)”, y la interacción “Márgenes x HER2”.

La distancia al margen como predictor aislado presentó un área bajo la curva (AUC) de 0,384 en la curva ROC tiempo-dependiente para predecir RLR. El modelo predictivo presentó un AUC de 0,843. Empleando ese modelo predictivo, se estimó teóricamente que, en presencia de radioterapia, los tumores infiltrantes con alto grado nuclear y que sobre-expresen HER2 requieren distancias de hasta 3 mm en mujeres jóvenes. Por el contrario, los tumores grado 1 ó 2, HER2 negativos y en pacientes mayores presentan un riesgo muy bajo aún si el margen está afectado.

Al analizar el riesgo de RLR en los casos con márgenes finales libres en función del momento en que se alcanzase el status del margen libre, se intuye que obtener márgenes libres en la primera cirugía presenta menos riesgo de RLR que si esto se obtiene en la cirugía de ampliación de márgenes. Para las mujeres en las que el margen de la primera cirugía estaba afectado, realizar una re-escisión disminuyó el riesgo de RLR de forma no significativa. La presencia de tumor residual en la pieza de ampliación de márgenes se asoció con un fuerte incremento del riesgo de RLR en el análisis univariante (HR 7,58; IC 95% 2,54 a 22,67).

CONCLUSIONES

La presencia del tumor en el margen quirúrgico es un factor de riesgo de RLR. Este riesgo se incrementa en tumores con alto grado nuclear (G3), y en tumores HER2 positivos. La afectación de un margen también se asocia con un incremento del riesgo de RR, MTS a distancia, y probablemente con un incremento del riesgo de muerte por cáncer de mama.

El aumento de la distancia al margen se asoció con una disminución del riesgo de RLR. Estos resultados coinciden en carcinoma infiltrante y carcinoma intraductal.

Los resultados observados sugieren que probablemente no exista una única distancia idónea de seguridad. En determinadas circunstancias (edad joven, carcinoma ductal in situ, alto grado nuclear, sobre-expresión de HER2) podría ser recomendable adoptar criterios más estrictos que los recomendados por las guías más recientes (*"no ink on tumor"*). Los tumores con características clínicas e histológicas favorables el riesgo de RLR es mínimo, aún en presencia de afectación de márgenes.

La cirugía de ampliación de márgenes podría no llegar a anular completamente el riesgo de RLR en casos en los que el margen de la primera cirugía es positivo, en particular cuando queda tumor residual en la pieza de re-escisión.

SUMMARY

TITLE

Surgical margins and locoregional recurrence risk after breast-conserving therapy; what is the safest distance to the margin?

SETTING

Breast Cancer Unit. Gregorio Marañón University Hospital.
C/O'Donnell 40. 28009 Madrid.

AIM

To assess the effect of the distance from tumor to margin and of the involvement of surgical margins on the risk of locoregional recurrence (LRR).

DESIGN

Observational retrospective cohort study with survival analysis.

KEY WORDS

Breast cancer, breast conserving surgery, surgical margins, distance to margin, locoregional recurrence

BACKGROUND

For infiltrating breast cancer, a recent meta-analysis concluded that no minimum distance from the tumor to the margin is required in breast conserving therapy to minimize the risk of local recurrence (LR) other than no tumor on the surgical margin. For ductal carcinoma in situ (DCIS), another meta-analysis recommends a distance greater than 1 or 2 mm. However, several authors have questioned these statements due to methodological issues.

SPECIFIC OBJECTIVES

Main objective: To assess whether the involvement of surgical margins (“*ink on tumor*”) currently increases the risk of locoregional recurrence (LRR) in breast

conserving surgery for infiltrating carcinoma or DCIS. To establish if, in specific situations, a minimum distance is required to minimize the risk of LRR.

Secondary objectives: To analyze the effect of involvement of surgical margins and distance to the margin on the risk of LR, regional recurrence (RR), distance relapse (MTS) and survival. To analyze the effect of re-excisions on the risk of LRR.

METHODS

A retrospective cohort study with survival analysis was performed. Cases were defined as women with breast carcinoma treated with breast-conserving surgery without posterior mastectomy between 2000 and 2011. Independent variables were involvement of surgical margins (affected/free) and distance to the margin in millimeters (mm) as a continuous and categorized variable. Multiple demographic, diagnostic, surgical, histopathological and therapeutic covariates were collected. Main outcome was LRR.

Both cohorts, with affected or free margins, were compared to assess homogeneity. Risks of LRR, LR, RR, MTS and death were determined. Survival was compared by the Kaplan Meier method and Cox regression in the presence of confounding and effect modification.

The effect of the distance from tumor to margin as a continuous variable and as a categorized variable on the main (LRR) and secondary outcomes was evaluated. A predictive model was designed, including distance to margin, significant confounding variables and relevant interactions. Time-dependent ROC curves were used to evaluate the prognostic value of distance to the margin, as well as to evaluate the predictive model previously designed. A cutoff point for the ROC curve was chosen. The distance thresholds were theoretically calculated with respect to the other variables included in the predictive model.

RESULTS

842 tumors of 819 women were included. Median follow-up was 106 months. The group with positive final margins had a bigger tumor diameter ($p = 0.006$) and received radiotherapy less frequently (83% vs 96%, $p < 0.001$).

In multivariate analysis, the involvement of margins was significantly associated with an increased risk of LRR (HR 3.7, 95% CI 1.9 to 7.1), LR (HR 2.9, 95% CI 1.3 to 6.2), RR (HR 7.1, 95% CI 2.3 to 21.8) and MTS (HR 2.4, 95% CI 1.1 to 3.2). Margin involvement was not associated with an increased risk of death from breast cancer. The 5-year disease-free survival (DFS) was 93.6% in cases with free margins, compared to 80.7% in those with positive margins. Overall 5-year survival (OS) was 95.2% for cases with free margins and 89.4% for cases with affected margins. A relevant interaction between margin involvement and high nuclear grade and overexpression of HER2 was observed; in these cases the risk of LRR for affected margins was increased.

Similar results were observed when cases with infiltrating carcinoma were analyzed separately. No significant effects were found in cases with DCIS.

A final distance to the margin could be obtained in 56.4% of the sample (n = 475). The distance, defined as a continuous variable, was associated with a decrease in the risk of LRR, even when excluding those cases with affected margins. In the multivariate analysis, this association was significant even after adjusting the model with the involvement of surgical margins and other covariates (HR 0.75, 95% CI 0.65 to 0.87). Distance to the margin was associated with an increased risk of LRR and LR in the multivariate analysis, both in infiltrating carcinoma and DCIS.

The only category of the distance to the margins associated with an increase in LRR risk was that of margins affected.

The best predictive model for LRR ($R^2 = 0.129$) included "Margins involvement", "Distance to margin (mm)", "Age at diagnosis (years)", "DCIS", "High nuclear grade (G3)" and "Tumor bed radiotherapeutic boost", and the interaction "Margins x HER2".

Margin distance as an isolated predictor for LRR showed an area under the curve (AUC) of 0.384 on the time-dependent ROC curve. The predictive model presented an AUC of 0.843. Using this predictive model, it was theoretically estimated that, in the presence of radiotherapy, infiltrating tumors with high nuclear grade and overexpressing HER2 require distances up to 3 mm in young women. In contrast,

in grade 1 or 2, HER2 negative tumors and in older patients, the risk of LRR was very low even if margins were affected.

Obtaining free margins in the first surgery tends to decrease the risk of LRR. When margins were positive in the first surgery, performing a re-excision reduced the risk of LRR non-significantly. Residual tumor in re-excision was associated with a strong increase in the risk of LRR in the univariate analysis (HR 7,58; 95% CI 2.54 to 22,67).

CONCLUSIONS

Surgical margins involvement is a risk factor for LRR after breast-conserving surgery. This risk is increased in tumors with high nuclear grade (G3), and in HER2 positive tumors. Positive margins are also associated with an increased risk of RR, distance relapse, and most likely with an increased risk of death from breast cancer.

Increasing the distance from tumor to margin was associated with a decrease of LRR. These results are similar both in infiltrating carcinoma and DCIS.

Our results suggest that there is probably no single safe distance. In certain circumstances (young age, DCIS, high nuclear grade, HER2 overexpressing tumors) it might be advisable to adopt stricter criteria than those recommended by recent guidelines ("no ink on tumor"). For tumors with favorable clinical and histological characteristics, LRR risk is minimal, even in the presence of margins involvement.

Margin enlargement surgery may not completely eliminate the risk of LRR in cases where the margin of the first surgery is positive, particularly when residual tumor remains in the re-excision piece.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La cirugía conservadora en cáncer de mama consiste en la extirpación del tumor primario mamario y un margen de tejido circundante. Su asociación con radioterapia mamaria ha demostrado ser equivalente a la mastectomía[1-6] en términos de seguridad oncológica. No obstante, se acepta que la presencia de márgenes afectados por el tumor en cirugía conservadora constituye uno de los principales factores de riesgo de **recidiva local (RL)**, definida como la reaparición de tejido tumoral de las mismas características biológicas al primario en la ubicación del tumor primario (*ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR*), o **recidiva regional (RR)**, en los territorios linfáticos próximos a la mama [7].

Sin embargo, no existe consenso acerca de la **definición de margen afectado**[8]. Los criterios han variado a lo largo del tiempo. Por un lado, el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)* definía el margen negativo como aquel “sin tinta en el tumor”[5]. Posteriormente numerosos artículos, generalmente basándose en datos recogidos de estudios retrospectivos y unicéntricos, han propuesto márgenes de seguridad variables, entre 1 y 10 mm.

Para el **carcinoma infiltrante** de mama en estadios tempranos, un meta-análisis de 2010, incluyendo datos de 21 estudios, 14.571 sujetos y 1.026 casos de recidiva local, estableció que la presencia de un margen afectado tiene un efecto pronóstico sobre la recidiva local, si bien la tendencia a la disminución del riesgo conforme aumenta la distancia del margen al lecho tumoral no resultó significativa en el análisis estadístico al ajustar por otros factores, como el tratamiento radioterápico u hormonal adyuvante[9]. Posteriormente, en 2014, los mismos autores

actualizaron la evidencia del efecto de los márgenes sobre el riesgo de RL en un nuevo meta-análisis, concluyendo que el objetivo deseable de la cirugía conservadora es obtener un margen libre, es decir, que las células tumorales no resulten tintadas al teñir el margen quirúrgico [10]. Desde el año 2014, se ha generalizado el criterio “*no ink on tumor*” para carcinoma infiltrante, recomendándose en general la adopción de este criterio por diversas guías y documentos de consenso[11, 12].

La distancia del margen tumoral para el **carcinoma ductal in situ** (CDIS) también ha sido estudiada en otro meta-análisis de 2012. Tras recoger datos de 21 estudios, 7564 pacientes y 1066 casos de recidiva local en pacientes tratadas con cirugía conservadora, con o sin radioterapia complementaria, el riesgo de recidiva local es significativamente mayor si los márgenes están afectados, y también lo es en el grupo de sujetos con distancias de seguridad mayores de 2 mm. respecto a la distancia de seguridad de 10 mm. No obstante, concluye el estudio que los datos en este último grupo han de ser interpretados con cautela [13]. Otro meta-análisis posterior no detectó diferencias significativas para umbrales superiores a 2 mm [14].

La **guía de práctica clínica** para cáncer de mama del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, versión 2.2016) establece desde hace años para **carcinoma intraductal** que, en general, un margen inferior a 1 mm se considera afectado, y que un margen superior a 10 mm se considera negativo. Entre 1 y 10 mm no existe unanimidad. La cirugía se podría sustituir por una mayor dosis de radioterapia en casos de márgenes menores a 1 mm en áreas adyacentes a piel o a la pared torácica.

Para **carcinoma infiltrante**, esta misma guía cambió su criterio tras la publicación de las recomendaciones de la *Society of Surgical Oncology (SSO)* y de la *American Society of Radiation Oncology (ASTRO)* en 2014 [12]. Desde entonces, se recomienda realizar tratamientos quirúrgicos complementarios únicamente en casos de márgenes afectados por tumor, dejando incluso la puerta abierta a no realizar cirugías de ampliación de márgenes en casos de afectación focal del margen en ausencia de un componente intraductal extenso [11].

La **importancia de la definición adecuada del margen quirúrgico** radica en las consecuencias que entraña. Según diferentes series, entre el 20 y el 30% de las mujeres que se someten a cirugía conservadora de mama requieren tratamientos quirúrgicos complementarios de ampliación de márgenes[15, 16], lo cual implica un coste económico considerable, además de daños psicológicos y estéticos evidentes. Aproximadamente la mitad de estos procedimientos se realizan en mujeres con márgenes negativos (es decir, “sin tinta en el tumor”), con el objetivo de ampliar el margen de seguridad para disminuir el riesgo de recidiva locorregional. No obstante, el eventual efecto protector de la cirugía de ampliación de márgenes en el caso de que éstos sean negativos, simplemente para mejorar el margen de seguridad, no ha sido suficientemente demostrado aún. Hoy son muchos los que critican este tipo de cirugías de ampliación de márgenes [17, 18]. Se ha relacionado la adopción del criterio “no ink on tumor” con una disminución en la proporción de segundas cirugías que podrían resultar innecesarias [19, 20]. Sin embargo, queda por definir si la adopción de este nuevo criterio aumentará a largo plazo el riesgo de recidiva locorregional (RLR).

Es evidente que la cirugía no es el único **método de control local** en cáncer de mama. Los avances en el conocimiento de la biología tumoral han permitido individualizar el tratamiento del cáncer de mama, proporcionando nuevas herramientas terapéuticas que no sólo mejoran la supervivencia, sino que además contribuyen a un mejor control locorregional de la enfermedad. La seguridad y eficacia de los nuevos tratamientos radioterápicos y quimioterápicos es cada vez mayor. Disponemos de nuevas herramientas diagnósticas que permiten estimar el riesgo de recaída. El tratamiento se individualiza cada vez más, en función de múltiples variables biológicas del tumor. Sin embargo, los estudios sobre los cuales se basan las principales recomendaciones sobre los márgenes recogen en la mayoría de los casos pacientes intervenidos antes del advenimiento de estos conocimientos y su aplicación a la práctica clínica.

A pesar de la generalización del criterio “no ink on tumor” desde la publicación de los últimos meta-análisis, varios autores, basándose en resultados propios, han propuesto continuar empleando una distancia mínima de seguridad [21]. Los metanálisis publicados se han criticado por la falta de homogeneidad de los estudios en ellos incluidos, así como por su metodología. Estas limitaciones se han argumentado para recomendar una cierta flexibilidad a la hora de aplicar el criterio “no ink on tumor”. También se ha recomendado la monitorización de los resultados de los pacientes con márgenes cercanos en los que no se realicen ampliaciones de márgenes [22, 23].

La afectación del margen por el tumor y la distancia del lecho tumoral al margen quirúrgico no son los únicos parámetros a tener en cuenta a la hora de valorar el **estatus del margen**. Algunos autores proponen cuantificar la extensión del

margen tumoral afectado, clasificándola en cuatro posibles categorías (focal, mínima, moderada y extensa) empleando un sistema (*four-tier system*) basado en el número de campos microscópicos de baja potencia que presentan tumor en el margen [24]. El Colegio Americano de Patólogos recomienda que los informes recojan información sobre el tipo de afectación del margen, en caso de que exista afectación; sin embargo reconoce únicamente tres tipos de categorías, clasificando en focal, mínima o moderada y extensa [25]. En 2009, Caughran y colaboradores sugirieron la valoración de algunos parámetros relacionados con la extensión tumoral en el margen para predecir la probabilidad de tumor residual en piezas de cirugías de ampliación de márgenes: razón entre el volumen tumoral y el volumen del tumor (*specimen-to-carcinoma ratio*) y anchura tumoral en el margen, o bien número de conductos con carcinoma intraductal afectados[26].

Ha de tenerse en consideración que el **procesamiento de los especímenes quirúrgicos** carece en muchos casos de una estandarización adecuada, lo cual dificulta la valoración del efecto de pequeñas diferencias en los márgenes. En general, se evalúa el estado del margen aplicando tinta al espécimen quirúrgico y midiendo la distancia entre las células tumorales y el área teñida con la tinta. El margen es negativo si no hay tinta en las células tumorales, y positivo si la hay. El ancho del margen es la distancia menor de la superficie tintada a la célula tumoral más próxima. Se emplean también otras técnicas en distintos centros, tales como la impronta citológica, si bien su uso no está tan extendido.

Otra cuestión por resolver es definir si existen **características de un tumor que impliquen un beneficio en la adopción de criterios más estrictos** en la distancia a los márgenes. Esto se ha estudiado recientemente para tumores con

perfil inmunohistoquímico triple negativo [27], pero otras características como la sobre-expresión de HER2 no han sido suficientemente estudiadas.

Por todo esto, siguiendo las recomendaciones de varias editoriales de revistas científicas de prestigio[17], hoy se ha de continuar investigando cuál es la importancia real de los márgenes quirúrgicos en el control locorregional del cáncer de mama, en presencia de las nuevas herramientas terapéuticas incorporadas en el siglo XXI.

En este contexto, surge la necesidad de valorar el efecto de los márgenes sobre el riesgo de recaída en nuestro ámbito nacional, en el que apenas se han publicado resultados sobre este tema. El Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid dispone de una amplia serie de casos de cirugía conservadora en cáncer de mama, con lo cual la experiencia aportada en este campo puede resultar de interés para la comunidad científica.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal es establecer la distancia del tumor al margen quirúrgico a partir de la cual se incrementa significativamente el riesgo de recidiva locorregional en una cohorte retrospectiva en presencia de factores de confusión y modificadores del efecto.

Se cuestiona si existe un punto de corte en la **distancia del margen quirúrgico** a partir del cual se pueden hallar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a **recidiva local y regional**.

La hipótesis nula supone que, en un modelo de regresión de riesgos proporcionales en el que la variable explicativa principal es la distancia del margen quirúrgico al lecho tumoral, ésta no es una variable explicativa del efecto. Por tanto, no puede establecerse un punto de corte en esta variable a partir del cual se incremente el riesgo significativamente, puesto que entre ambos grupos resultantes no existen diferencias estadísticamente significativas.

La hipótesis alternativa supone que la distancia del margen quirúrgico al lecho tumoral es una variable explicativa del efecto, y que por tanto se podrían definir grupos con riesgos de aparición de recidiva locorregional diferentes.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Establecer si en nuestra cohorte la presencia de un margen afectado influye significativamente sobre la aparición de **metástasis a distancia**. La hipótesis alternativa supondrá que existe un riesgo significativamente menor de aparición de metástasis a distancia en el grupo con márgenes quirúrgicos libres. La hipótesis nula supone que este riesgo es igual.
Asimismo, se podrá establecer si la presencia de una distancia superior al punto de corte descrito en el apartado anterior disminuye la probabilidad de aparición de metástasis a distancia.
- b) Establecer si en nuestra cohorte la presencia de un margen afectado influye significativamente sobre la **mortalidad global y la mortalidad debida a la enfermedad**. La hipótesis alternativa supondrá que existen diferencias estadísticamente significativas sobre la mortalidad global en el grupo con márgenes quirúrgicos afectados. La hipótesis nula supone que no las hay.
Establecer también si la presencia de una distancia superior al punto de corte descrito en el apartado anterior disminuye la mortalidad.
- c) Valorar el posible efecto protector de la cirugía de ampliación de márgenes frente a la recidiva locorregional.
- d) Identificar subgrupos con mayor riesgo de recidiva locorregional y su posible interacción con el *status* los márgenes quirúrgicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO Y JUSTIFICACIÓN

3.1.1. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD

Previo al desarrollo del estudio, se realizó un **estudio de factibilidad** en el que se recogieron **todos los casos registrados de recidiva locorregional** en la Unidad de Mama de tumores con los criterios de inclusión y de exclusión más adelante especificados para explorar las variables independientes principales y analizar la proporción de datos ausentes en las mismas, y así conocer la viabilidad del proyecto.

3.1.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio de tipo **observacional, longitudinal, de cohortes retrospectivas** en el que, partiendo de la exposición (afectación del margen quirúrgico) se valora la **supervivencia** (riesgo de recidiva locorregional, RLR) al evento terminal (Figura 1).

Los procedimientos de ampliación de márgenes (bien sea de manera intraoperatoria o en sucesivos procedimientos) son una práctica muy habitual en la cirugía conservadora del cáncer de mama. Esto puede imposibilitar la valoración adecuada de la distancia del tumor al margen, ya que con frecuencia la pieza de ampliación no contiene tumor. Por tanto, para poder determinar una variable principal en todos los casos se empleó la variable dicotómica “margen afectado”. En todos aquellos casos en que fue posible se recogió también como variable

principal la distancia del tumor al margen quirúrgico de resección (ver más adelante, definición de variables).

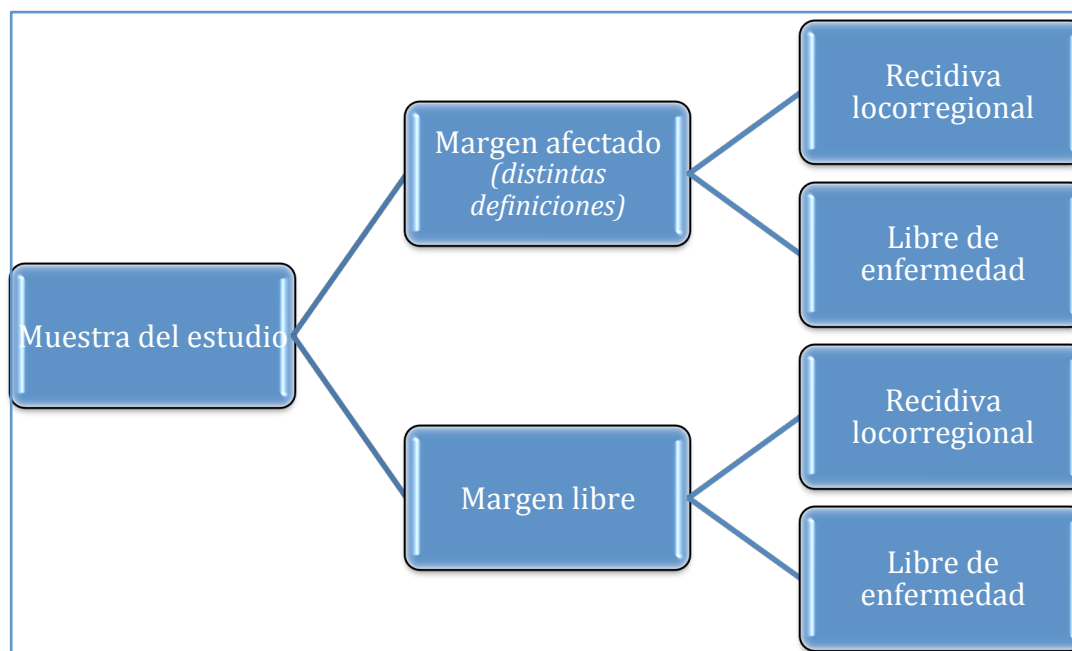


Figura 1. Diseño de cohortes retrospectivas

3.1.2.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se realizó un seguimiento postquirúrgico retrospectivo y prospectivo recogiendo como evento terminal principal la RLR. El seguimiento se censuró también con la muerte del paciente, y en la última revisión realizada a partir del 1 de enero de 2016.

Se consideraron pérdidas de seguimiento aquellos casos en los que el último seguimiento disponible fuese anterior al 1 de enero de 2016 en ausencia del evento terminal (RLR) o de la muerte del paciente. Los casos con seguimientos perdidos se incluyeron para el análisis de supervivencia, siempre que el tiempo de seguimiento disponible fuese superior a 24 meses (véase *Criterios de exclusión*).

Se recogieron las potenciales variables de confusión y modificadoras del efecto, así como las variables resultado secundarias descritas más adelante.

3.2. ÁMBITO Y DURACIÓN

Se consideró como población accesible todas las pacientes sometidas en el Centro a cirugía conservadora sobre la mama por carcinoma infiltrante de mama o carcinoma ductal in situ entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2011.

3.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La **población de interés** es aquella compuesta por los enfermos de cáncer de mama tratados con cirugía conservadora y tratamientos adyuvantes complementarios en nuestro entorno sanitario. La **población accesible** es la tratada en nuestro centro en los años incluidos.

3.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para poder ser incluido en el estudio se requirió el cumplimiento de TODOS los siguientes criterios:

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama, o de carcinoma ductal in situ.
- Tratamiento primario quirúrgico conservador: tumorectomía, cuadrantectomía o segmentectomía mamaria, con o sin tratamientos quirúrgicos sobre la axila.
- Pacientes intervenidos entre los años 2000 y 2011 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

3.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyó de la muestra los casos que reunían ALGUNO de los siguientes criterios:

- Sarcomas de mama (incluyendo tumor phyllodes maligno) u otras histologías neoplásicas de estirpe no epitelial.
- Carcinoma lobulillar in situ sin componente infiltrante asociado.
- Tumores no primarios de la mama.
- Antecedentes de cáncer de mama en el mismo seno.
- Realización de mastectomía en una segunda o tercera cirugía, como consecuencia de la cercanía del margen quirúrgico al lecho tumoral o por otros motivos (deseos del paciente, evitar radioterapia, etc.).
- Detección de enfermedad a distancia durante el estudio de extensión.
- Desconocimiento de los tratamientos complementarios recibidos.
- Ausencia de información de calidad relativa al estudio anatomopatológico o imposibilidad para estudiar la pieza quirúrgica.
- Seguimiento disponible inferior a dos años al cierre de la tesis en ausencia de aparición del evento terminal o de muerte del paciente.

3.3.3. INCLUSIÓN DE PACIENTES CON TUMORES BILATERALES

Se permitió la inclusión de pacientes con tumores de mama bilaterales. Siempre que los tumores de cada una de las mamas reuniesen los criterios de inclusión y no presentasen criterio alguno de exclusión, se incluyeron ambos tumores para el análisis estadístico.

3.3.4. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD

Para la realización del **estudio de factibilidad** se recogieron únicamente los casos registrados en la base de datos de la Unidad de Mama como recidivas locorregionales entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de enero de 2015, siempre que no fuesen excluibles. Se previó que éstas no serían las únicas recidivas, puesto que era posible que existiesen otras que no hubiesen sido registradas, pero se consideraron suficientes para realizar un primer análisis exploratorio. Se seleccionaron, de estos casos, aquellos cuyas características del tumor inicial reunían los criterios de inclusión sin presentar criterio alguno de exclusión.

3.4. FUENTE DE INFORMACIÓN

La población accesible se obtuvo de los registros del hospital.

Se empleó como punto de partida para preseleccionar casos una **base de datos** interna de pacientes intervenidos en la Unidad de Mama de Ginecología del centro.

Los datos correspondientes a las variables histológicas se obtuvieron de los **informes anatomopatológicos** de las piezas quirúrgicas, recogiendo cuando fue posible la distancia mínima del lecho tumoral al margen de resección y otras variables.

En aquellos casos en que la distancia no figuraba en el informe, y era a priori posible obtener ésta según el criterio antes especificado (ausencia de ampliaciones posteriores sin tumor residual) **se revisaron los cristales de las piezas**

quirúrgicas almacenados en los registros del Departamento de Anatomía Patológica. Para esta revisión se empleó un microscopio de la marca Leica, modelo DM 3000 LED (número de equipo 12066360), acoplado al software informático LAS EZ V2.0.0. (Leica Microsystems, Barcelona), que permite medir distancias y digitalizar las imágenes para su posterior almacenamiento y eventual reevaluación.

El resto de variables (variables resultado, variables confundidoras y modificadoras del efecto incluyendo terapias complementarias, etc....) se obtuvieron de las **historias clínicas**.

En los casos en los que no se disponía de un seguimiento actualizado se realizaron **entrevistas telefónicas** con los pacientes. En caso de ausencia de revisiones los años precedentes se propuso la realización de una revisión encuadrada en el programa de revisiones habituales de nuestro centro, previa firma de consentimiento informado.

3.5. DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

3.5.1. VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO

Dada la dificultad para extraer la distancia del margen quirúrgico al lecho tumoral en los casos de ampliación de márgenes, se generaron dos variables principales del estudio:

- A. **Distancia del margen quirúrgico al lecho tumoral:** Se considera la menor distancia del margen quirúrgico a la célula tumoral más próxima, cuantificada en milímetros (mm), redondeada al decimal más próximo. El margen quirúrgico se define por la tinción previa con tinta china o por el

efecto de la electrocoagulación generada por el bisturí eléctrico sobre las piezas quirúrgicas (Figura 2).

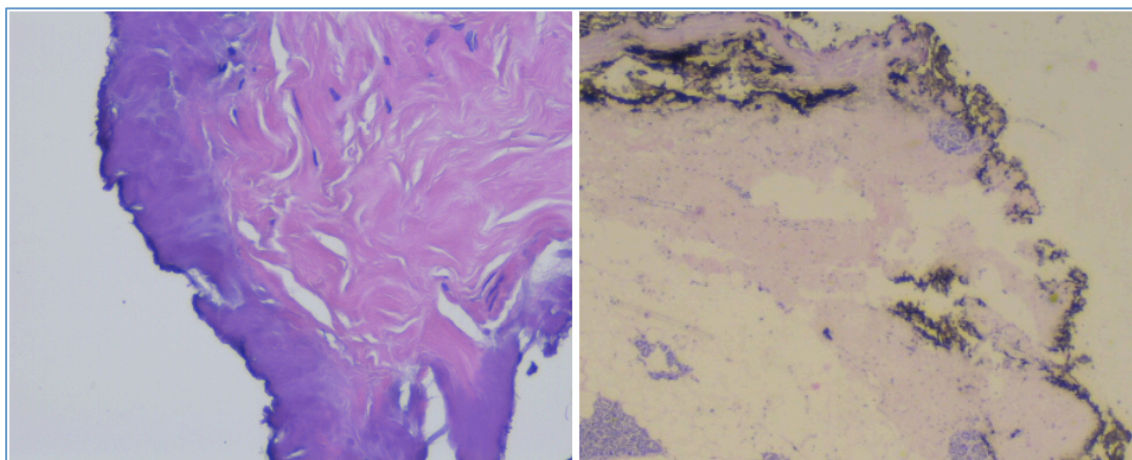


Figura 2: A) Cambios iatrogénicos del margen: necrosis coagulativa. B) Margen marcado con tinta china

- En los casos en los que no se hubiesen realizado ampliaciones quirúrgicas (intraoperatorias o en un segundo acto) se consideró la distancia indicada.
- En los casos en los que la última ampliación de márgenes realizada (intraoperatoria o en actos sucesivos) contuviese tumor residual también se consideró la distancia indicada anteriormente, pero en la última ampliación realizada.
- En los casos en los que la última ampliación quirúrgica realizada (intraoperatoria, o en actos sucesivos) no contuviese tumor, o en los casos en los que la pieza principal de la cirugía no contuviese tumor (casos de quimioterapia neoadyuvante con respuesta completa, o casos de biopsias percutáneas positivas sin evidencia de tumor en la pieza quirúrgica) **no se determinó en ningún caso esta variable**, por ser imposible de calcular.

La variable “distancia al margen” se categorizó en 6 subcategorías, distinguiendo así entre margen afectado (presencia de células tumorales en el margen quirúrgico), distancia superior a 0 e igual o inferior a 1 mm, 1-2mm, 2-5mm, 5-10 mm, y distancia superior a 10 mm. El motivo de esta categorización es permitir la comparación con los resultados del meta-análisis de Houssami [10].

B. Variable **márgenes afectados**: Se creó una variable dicotómica compuesta que clasificó los márgenes finales considerados como **afectados o libres**.

- a. Se consideraron *márgenes afectados* aquellos casos en los que hubiese tumor en el margen de la pieza quirúrgica, si no se hubiesen efectuado ampliaciones sucesivas, o si hubiese tumor en el margen de la última ampliación realizada. Esta definición equivale a la distancia al margen igual a 0 mm.
- b. Se consideraron *márgenes libres* todos los casos en los que hubiese una distancia libre de enfermedad desde el tumor al margen de la pieza o de la última ampliación realizada, así como los casos en los que no hubiese evidencia de tumor en la pieza de la última cirugía o ampliación realizada.

3.5.2. POTENCIALES FACTORES DE CONFUSIÓN Y VARIABLES MODIFICADORAS DEL EFECTO

3.5.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE CONTROL:

Se recogieron la fecha de nacimiento, el sexo, la fecha del diagnóstico, el estatus menstrual en mujeres y otras observaciones de interés, como la historia de

irradiación previa, el embarazo al diagnóstico cuando lo hubo, los antecedentes oncológicos o la asociación con cánceres heredofamiliares conocida (BRCA-1 y 2, p53, PTEN, MLH1 y MSH2). Las mutaciones de significado incierto no se registraron.

3.5.2.2. VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS, QUIRÚRGICAS Y ONCOLÓGICAS

- **Bilateralidad.** Se recogió el diagnóstico de cáncer de mama en ambas mamas y se clasificó los tumores según su temporalidad como sincrónicos (diagnóstico simultáneo de ambos tumores) o metacrónicos (diagnóstico espaciado en el tiempo).
- **Volumen del espécimen quirúrgico,** calculado aproximadamente a partir de sus tres diámetros. **Volumen tumoral,** calculado aproximadamente de igual modo. **Peso** de la pieza quirúrgica.

Para calcular los volúmenes se empleó la fórmula del volumen del elipsoide:

$$V = (4\pi / 3) \times (a \times b \times c)$$

Donde a, b y c son cada una de los tres longitudes de los semiejes del elipsoide respecto de los ejes x, y, z. Por tanto, empleando los tres diámetros del tumor, se aproximó el volumen de la siguiente manera:

$$V = (4\pi / 3) \times ((2a \times 2b \times 2c)/8) = (\pi \times 2a \times 2b \times 2c)/6$$

$$V = (2a \times 2b \times 2c) \times 0,5235987755983$$

- Otras variables relacionadas con el estatus del margen:

- **Extensión de la afectación del margen** (Tabla 1) según la definición del protocolo para el examen de especímenes de pacientes con cáncer de mama del Colegio Americano de Patólogos [25].

Extensión de la afectación del margen	
FOCAL	Un área focal de carcinoma en el margen, <4mm
MÍNIMA/MODERADA	Dos o más focos de carcinoma en el margen
EXTENSA	Carcinoma en el margen sobre un frente ancho (5mm)

Tabla 1: Extensión de la afectación del margen

- En el caso en que el margen resultase afectado, se especificó si lo estaba por **carcinoma infiltrante o por carcinoma ductal in situ**.
- **Ubicación del margen más próximo** cuando constase tal información.
- **Método empleado** para determinar la distancia al margen o su afectación: Se recogió si se empleó tinción con tinta china para definir el margen.
- También se recogió el número de **ampliaciones intraoperatorias** realizadas, si se realizó **segunda cirugía** de ampliación de márgenes, el **número de cirugías sucesivas** de ampliación de márgenes realizadas, y para cada una de ellas, el estatus del margen y la presencia o no de carcinoma de mama.
- Secundariamente se creó una variable compuesta para cada caso que señalase, en el caso de que se consiga, el **momento en que se consigue un margen libre** (Con la pieza quirúrgica; con la ampliación de márgenes

intraoperatoria; con las intervenciones sucesivas de ampliación de márgenes)

- **Tipo histopatológico de tumor** (Tabla 2): Se clasificaron en las categorías incluidas en la guía NCCN, versión 2.2016[11].

<i>Carcinoma infiltrante:</i>	<i>Carcinoma in situ:</i>
No especificado	No especificado
Ductal	Ductal (CDIS)
Inflamatorio	Enfermedad de Paget asociada a CDIS
Medular, no especificado	
Medular con estroma linfoide	
Mucinoso	
Papilar	
Tubular	
Lobulillar	
Enfermedad de Paget con carcinoma infiltrante	
Indiferenciado	
Células escamosas	
Adenoquístico	
Secretorio	
Cribiforme	

Tabla 2: Tipos histológicos de cáncer de mama según la guía NCCN versión 2.2016

En casos de carcinoma infiltrante se recogió asimismo la presencia de otros factores que pudiesen dificultar el diagnóstico o modificar la aparición de RLR: **componente intraductal extenso** (CIE; componente intraductal igual o mayor del 25%) o **invasión linfovascular**.

- **Grado nuclear** según el sistema de gradación de Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston-Ellis (Grado histológico de Nottingham combinado). Éste está determinado por la evaluación de parámetros morfológicos (formación tubular, pleomorfismo nuclear, índice mitótico) asignando

valores de 1 (favorable) a 3 (desfavorable). Una suma de estos valores de 3 a 5 se cataloga como grado 1 (grado histológico combinado bajo, favorable); de 6 ó 7 se cataloga como grado 2 (intermedio, moderadamente favorable) y de 8 ó 9 como grado 3 (alto grado, desfavorable).

- **Estadio oncológico** según la clasificación del Cancer Staging Manual (séptima edición), del American Joint Committee on Cancer (AJCC), revisión de enero de 2010 [28]. Se recogieron las variables que lo componen: estadio tumoral patológico (pT), estadio ganglionar patológico (pN), y metástasis a distancia (M).
- **Estadificación regional ganglionar:** Se registró el número de ganglios linfáticos disecados y el número de ganglios afectados en la cirugía primera, así como la intervención realizada (linfadenectomía axilar, muestreo ganglionar, biopsia selectiva de ganglio centinela exclusivamente o seguida de linfadenectomía axilar).

3.5.2.3. PARÁMETROS MOLECULARES DEL TUMOR

- **Receptores hormonales:** de estrógenos y de progestágenos al menos en los casos de carcinoma infiltrante, ambos determinados por inmunohistoquímica (IHQ).
- **Sobre-expresión del gen HER2/Neu.** Este gen codifica el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB2), que es una proteína con actividad tirosina quinasa en su dominio intracitosólico. El gen se sobreexpresa en aproximadamente un 15-30% de las pacientes con cáncer

de mama [29]. La amplificación del gen se correlaciona con una sobreexpresión del mismo.

El estudio de este parámetro fue modificándose a lo largo de los años incluidos en el estudio. Durante los primeros años se recogió la expresión IHQ de la proteína ErbB2, determinándose como sobreexpresión en los casos en que este demostró alta positividad (+++/+++) o positividad media (++/+++) siempre que no se hubiese descartado ésta mediante una técnica genética de hibridación in situ. En años sucesivos siempre se empleó una de estas técnicas (FISH/CISH/SISH) para confirmar la positividad en casos de IHQ dudosas (++/+++). La correlación IHQ entre HER2/Neu y ErbB2 no es exacta, ya que sólo el 70% de los tumores que sobreexpresan HER2 por *microarrays* tienen la proteína sobreexpresada por IHQ [29]. Por este motivo, en los meses finales recogidos en el periodo de estudio siempre se empleó alguna de estas técnicas para evaluar este parámetro.

El **método** por el cual se determinó la positividad para sobreexpresión del gen HER2/Neu fue recogido como una variable independiente.

- **Índice de proliferación celular** (Ki-67) determinado por IHQ.

En el año 2.000, Charles Perou y cols. publicaron en *Nature* un estudio en el que analizaban la expresión de 8.102 genes en 65 especímenes de tejido mamario de 42 sujetos. Los autores seleccionaron 496 genes cuya expresión variaba significativamente entre diferentes tumores de mama sin variar en muestras del mismo tumor. Se agregaron estos genes y las muestras en función de su similitud, observándose dos patrones principales; los tumores que expresaban receptores hormonales y los que no los expresaban. El primer grupo se

caracterizó por la alta expresión de genes expresados habitualmente por las células luminales de la mama; mientras que el segundo grupo se subdividió en los subtipos intrínsecos *basal-like*, *ErbB2-positivos* y *normal-like* [30].

Estos resultados fueron confirmados posteriormente en series mayores. En 2001, Sorlie y cols. describieron la relevancia clínica de los distintos subtipos moleculares, confirmando que los subtipos *basal-like* y *ErbB2-positivos* se asociaban con supervivencias inferiores [31]. Simultáneamente se propuso la división del subtipo luminal en dos ó tres subcategorías. En 2006, Hu y cols. identificaron dos subclases principales en este grupo (*Luminal A* y *Luminal B*); desde entonces la mayoría de los estudios apoyan esta subdivisión, habiendo alcanzado a lo largo de los años una evidente importancia práctica en el manejo de los tumores de mama [32].

Como aproximación a los mismos se recogió el **fenotipo molecular** según los criterios establecidos por la Conferencia de St Gallen en 2015 [33], decidiéndose emplear como punto de corte para Ki67 el 15%, que es el valor empleado en el centro.

3.5.2.4. TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

A. **Tratamientos sistémicos:** Quimioterapia, hormonoterapia, terapias biológicas.

Tipo de tratamiento empleado: grupos de fármacos empleados.

- Regímenes basados en antraciclinas: AC, FAC, FEC.
- Regímenes basados en taxanos.

- Regímenes basados en antraciclinas y taxanos: AC+T.
- Regímenes basados en taxanos y derivados del platino: TC.
- Otros regímenes: CMF.

Tratamientos biológicos: Trastuzumab en HER2 positivo; Pertuzumab; Lapatinib.

Momento de administración de la quimioterapia, si ésta se administró de modo neoadyuvante, posterior a la cirugía o de ambos modos.

Número de ciclos totales del tratamiento en el caso de quimioterapia.

Hormonoterapia: Duración. Fármacos empleados:

- Tamoxifeno
- Inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano)
- Análogos de la GnRH en caso de premenopáusicas

B. Radioterapia (RT)

Tipo de RT empleada (RT externa conformacional)

- **Irradiación mamaria completa**: en general, se administró en régimen convencional, con 25 dosis de 2 Grays (Gy)
- Irradiación mamaria completa y **sobreimpresión (boost) del lecho tumoral**: esta sobreimpresión se realiza en el centro con una dosis adicional de 10-16 Gy.



Figura 3: Acelerador móvil de electrones para radioterapia intraoperatoria (LIAC Sordina)

- Irradiación mamaria completa, sobreimpresión del lecho e irradiación de **cadena ganglionares**: Se administra en régimen similar a la irradiación mamaria, con dosis total de 50Gy. Se registraron los campos irradiados:
 - Cadenas axilar, supraclavicular, subclavicular.
 - Cadena mamaria interna
- Radioterapia intraoperatoria (Figura 3):
 - **Irradiación parcial de la mama** con 21 Gy exclusiva.
 - Irradiación mamaria completa con **sobreimpresión intraoperatoria** (10 Gy).

Dosis total en Gy finalmente administrada sobre el lecho tumoral.

C. Cirugía

Se registró si se realizó **cirugía de ampliación de márgenes** posterior o no. La realización de mastectomía como cirugía de ampliación de márgenes se consideró un criterio de exclusión, puesto que no permite valorar los objetivos del estudio. En el caso de cirugía de ampliación de márgenes, se registró además la **fecha de realización** de la misma, la **extensión** de la pieza quirúrgica, la **presencia de tumor** en ésta y la **distancia al margen quirúrgico**.

Si se hubiese realizado en este momento algún **tratamiento sobre la axila** éste será registrado en los mismos términos arriba descritos.

3.5.3. VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL

La variable resultado principal es la **recaída locorregional (RLR)**, definiéndose como una variable compuesta por la aparición de recaída local o regional. Ambas

se consideran evento terminal. Su aparición se estudiará también independientemente.

- Se considera **recaída local (RL)** la reaparición de tejido tumoral de las mismas características biológicas al primario en la misma mama que el tumor primario. La aparición de un tumor en la mama contralateral no se consideró como RL.
- Se considera **recaída regional (RR)** la reaparición de tejido tumoral de las mismas características biológicas al primario en los ganglios linfáticos axilares, mamaros internos o supraclaviculares.

3.5.4. VARIABLES RESULTADO SECUNDARIAS

Metástasis a distancia (MTS): Detección de células tumorales en órganos distintos a la mama, pared torácica o ganglios linfáticos a los que drena el tejido mamario (axilares, mamaros internos, supraclaviculares). Se recogerá la fecha de aparición.

Mortalidad: Se recogieron todas las muertes sucedidas en las pacientes de la muestra, así como la fecha en que tuvieron lugar. Se diferenció además entre las muertes con alta o baja probabilidad de estar relacionada con el cáncer de mama del paciente, distinguiendo así la **mortalidad global** de la **mortalidad debida a la enfermedad (mortalidad específica)**. Se recogió además si la paciente se encontraba, en el momento de su muerte, en teórica remisión completa de su enfermedad mamaria. En caso de que la paciente presentase comorbilidades por otros tumores de origen no mamario, se recogió además si en el momento del

fallecimiento se encontraba en remisión completa de sus otros procesos oncológicos.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE): Periodo de tiempo comprendido entre el tratamiento quirúrgico y el diagnóstico de una nueva recaída, bien sea local o a distancia, o en su caso, el fin del seguimiento. La aparición de tumores en la mama contralateral no se consideró como evento terminal en el cálculo de la SLE.

Supervivencia global (SG): Periodo que transcurre entre el tratamiento quirúrgico y el fallecimiento del paciente o en su caso, el fin del seguimiento.

3.6. TAMAÑO DE LA MUESTRA

En el momento del diseño del estudio, se asumieron para el cálculo del tamaño muestral los *hazard ratio* (HR) del modelo 3 del estudio de Behm [17, 18] para RLR (con un seguimiento medio de 7,9 años) en los distintos grupos de riesgo en función de la distancia al margen quirúrgico.

La mayoría de cirugías de ampliación de márgenes en el centro se realizan en pacientes con márgenes quirúrgicos afectados. Para estimar la frecuencia de casos esperados con márgenes afectados se empleó la mitad del porcentaje de casos en los que se realiza cirugía de ampliación de márgenes, según las estimaciones de Morrow[15], para no sobrestimar este parámetro.

Se asumió un nivel de confianza para el cálculo del tamaño muestral del 95% y una potencia del 80%. Se estimó un riesgo en no expuestos del 3,8% (Incidencia de RLR en el estudio de Behm). No se realizó corrección de continuidad de Yates.

Se eligió una distancia a considerar como punto de corte de 0 mm (margen afectado), ya que es conocido y aceptado que la presencia de un margen afectado es un factor de riesgo para RLR, y nuestro estudio ha de detectar estas diferencias al menos. Por tanto, para una aproximación al cálculo del tamaño muestral se empleó esa distancia, si bien se estimó también el tamaño necesario para otros puntos de corte (Tabla 3).

Distancia al margen tumoral	Hazard Ratio (HR)	Frecuencia esperada de casos	Riesgo en expuestos	N estimada
0 mm (afectado)	2,48	15%	9,24%	1068
<1mm	2,30	20%	8,74%	1060
<2mm	0,98	25%	3,72%	2631888
<3mm	1,45	30%	5,51%	5810
<4mm	0,63	35%	2,39%	5380
<5mm	0,85	40%	3,23%	34348
Cualquier margen	1,00		3,8%	

Tabla 3: Estimación del tamaño muestral.

3.7. MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS DATOS

Los pacientes preseleccionables fueron inicialmente obtenidos de la base de datos de la Unidad de Mama. Para captar los pacientes correspondientes al año 2008, no registrados en dicha base de datos, se accedió a los registros del Servicio de Admisión, lo cual dificultó enormemente el proceso.

Una vez obtenidos los casos de pacientes sometidos a cirugía conservadora por cáncer de mama en el centro, se obtuvieron la gran mayoría de datos (variables censales, covariables y variables del seguimiento) de historias clínicas.

Para el estudio de las variables predictoras principales (variables anatomopatológicas) se analizaron los informes del estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas, revisando las piezas de Anatomía Patológica almacenadas en el centro en el caso en que no fuese posible recuperar dicha información de los informes.

En el caso de seguimientos perdidos, se realizaron entrevistas telefónicas y se ofreció la realización de una revisión de seguimiento conforme a la práctica clínica habitual del centro (pruebas de imagen tipo mamografía y ecografía de mama o axilar, y eventual estudio histológico si la prueba de imagen así lo aconsejara).

3.8. MANEJO DE LOS DATOS

Los datos se almacenaron en una base de datos de MS Access diseñada específicamente para el estudio (ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (BASE DE DATOS DE MS ACCESS)), a la que únicamente tuvo acceso el investigador principal. Se estructuró dicha base de datos según el modelo relacional empleando 7 tablas principales (*Datos censales y demográficos; Diagnóstico de cáncer de mama; Cirugía; Tratamientos complementarios; Datos anatomopatológicos; Visitas de seguimiento; Muerte*) y 19 tablas-diccionario.

Para cada paciente, la base de datos permitía registrar el diagnóstico de un tumor en cada mama, varias cirugías por cada mama, varias piezas quirúrgicas por cada

cirugía, una única tabla de tratamientos complementarios por cada mama, e independientemente, todos los seguimientos que fuesen necesarios.

Los datos se introdujeron empleando 7 formularios distintos, relacionados con botones que permitían acceder de uno a otro mediante “macros” regidas por instrucciones de Visual Basic. Se emplearon cuadros combinados y listas desplegables para introducir los datos. Se emplearon reglas de validación para minimizar los errores en la recogida de datos.

Para exportar la información de la base de datos a un programa estadístico se diseñaron 7 consultas básicas dentro de MS-Access, una por cada tabla, incluyendo la información de cada una de las siete tablas y de los diccionarios relacionados. Además se crearon dos consultas globales adicionales. La primera, denominada “ConsultaGlobalCasos” recoge la información de las cinco primeras consultas básicas (*Datos censales y demográficos; Diagnóstico de cáncer de mama; Cirugía; Tratamientos complementarios; Datos anatomopatológicos*). La segunda, denominada “ConsultaGlobalSeguimientos” recoge la información de las dos últimas consultas básicas (*Visitas de seguimiento; Muerte*) combinadas con el número de caso.

La complejidad en el diseño de esta base de datos obedece a la dificultad para analizar el efecto de una variable concreta, como es el estatus del margen, sobre una enfermedad que se puede presentar en las dos mamas de la mujer de forma metacrónica, que se trata con diversos tratamientos (cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia) y que puede evolucionar de manera diferente a lo largo del tiempo.

3.9. ANÁLISIS DE LOS DATOS

- i. Se realizó un **estudio de factibilidad** conforme a lo descrito en los criterios de inclusión para explorar las características de una muestra significativa de pacientes con RLR. El motivo de realizar este estudio fue conocer la viabilidad del proyecto en función de las características de la muestra, y la posibilidad de obtener la información de las variables más importantes del estudio.
- ii. A raíz de las variables registradas se calcularon las variables secundarias indicadas en los puntos anteriores, tales como edad al diagnóstico, status del margen tras las sucesivas ampliaciones, distancia del tumor al margen categorizada, etc....
- iii. Se **seleccionaron los casos** según los criterios de inclusión y exclusión. Una vez obtenida la muestra final del estudio, se realizó un **análisis descriptivo** incluyendo parámetros de centralización y de dispersión de todas las variables de confusión y modificadoras del efecto.
- iv. Se **comparó la homogeneidad en las características de la cohorte con márgenes afectados y de la cohorte con márgenes libres** empleando pruebas paramétricas (t de Student, Chi cuadrado con o sin corrección de Fisher, ANOVA) con un nivel de significación bilateral del 95%.
- v. Para valorar el **efecto de la afectación del margen quirúrgico** sobre el riesgo de recaída, se realizó un análisis de la supervivencia en presencia de factores de confusión y modificadores del efecto, empleando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Previamente se realizó un análisis univariante estableciendo la razón de riesgos (*hazard ratio*, HR) para cada una de las posibles variables de confusión. Se seleccionaron las variables con HR significativos en el estudio univariante para valorar la confusión. Se excluyeron las variables que presentaron colinealidad o “casi-colinealidad” atendiendo al índice de tolerancia y al factor de inflación de la varianza (VIF). Las interacciones de primer orden de la variable “afectación del margen” se estudiaron con un *chunk test*.

En este punto, en los casos de tumores bilaterales en los que ambos tumores reuniesen criterios de inclusión, cada tumor contó como un caso independiente.

- vi. Se creó un **modelo predictivo del riesgo de recaída locorregional**. Se analizó el poder explicativo de los modelos creados por la combinación de las variables que habían resultado significativas como variables de confusión, las interacciones de primer orden significativas y también aquellas variables que, por su importancia teórica, se consideró debían entrar a formar parte del modelo. El criterio empleado para seleccionar el mejor modelo fue el R^2 de Atkinson, combinado con el criterio de parsimonia, por el cual si un modelo más sencillo no difería significativamente en cuanto a poder explicativo se prefería a aquellos modelos más complejos.

En el modelo resultante se comprobaron los supuestos de riesgos proporcionales, así como de relación log lineal de las variables cuantitativas con la variable resultado. Para esto se realizó un análisis de los residuales

de Martingale, interpolando la línea LOESS y analizando la horizontalidad de la misma.

Para valorar el efecto distinguiendo entre recidiva local o regional se crearon otros dos modelos más con la misma técnica de regresión de Cox, empleando cada una de estas variables como resultado.

- vii. Para valorar el **efecto de la distancia al margen sobre el riesgo de RLR**, se realizaron los mismos pasos del punto anterior para la variable “distancia al margen”, creando asimismo un **modelo predictivo**.

Además se realizaron curvas ROC (*Receiver operating characteristic*) para sensibilidad y especificidad de los distintos valores de la distancia al margen como predictor de RLR. También se realizaron curvas ROC dependiente del tiempo de la distancia al margen para el riesgo de RLR a 5 años según la metodología propuesta por Heagerty, empleando el estimador de Kaplan Meier [34]. Se crearon igualmente curvas ROC para el modelo predictivo que incluía la distancia al margen.

Para determinar matemáticamente el mejor punto de corte de la curva ROC se consideró arbitrariamente el coste de un falso negativo (es decir, una RLR) como 4 veces superior a un falso positivo (es decir, un margen considerado afectado que implica una cirugía de re-escisión).

- viii. Se calcularon las curvas de supervivencia con los métodos de Kaplan Meier y Actuarial en los grupos de la variable categorizada “distancia al margen”, comparándose éstas con pruebas no paramétricas (log Rank test, Breslow, Tarone). El efecto de la realización de ampliación de márgenes quirúrgicos se estudió en cada grupo.

- ix. Se realizaron nuevos modelos de regresión de riesgos proporcionales para establecer si en nuestra cohorte la presencia de un margen afectado influye significativamente sobre la aparición de **metástasis a distancia**, sobre la **supervivencia libre de enfermedad**, sobre la **supervivencia global** y sobre la **supervivencia específica al cáncer de mama**.
- x. Para valorar el efecto de la cirugía de ampliación de márgenes sobre la RLR se compararon las curvas de supervivencia de la cohorte en la que se realizó cirugía de ampliación de márgenes y la cohorte en que ésta no se realizó mediante pruebas no paramétricas, como la de Mantel Haenszel.
- xi. El efecto de las variables principales (afectación de márgenes y distancia del tumor al margen) sobre el riesgo de recidiva locorregional fue valorado de manera independiente en carcinoma infiltrante y en carcinoma in situ.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp. 2011. Armonk, NY).

Las curvas ROC tiempo-dependientes se realizaron utilizando el programa estadístico R (R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>).

Se utilizaron asimismo los scripts *UAB AllSetsReg v0.0.7 (2012.04.04; JM Domenech et al)* y *UAB ConfoundReg v0.0.6 (2012.04.04; JM Domenech et al)* con complementos de R, para el análisis de los mejores modelos predictivos y del mejor modelo reducido en presencia de confusión, respectivamente.

3.10. CONTROL DE CALIDAD

Las mediciones realizadas sobre los especímenes quirúrgicos fueron monitorizadas por la Dra. María Cebollero Presmanes (codirectora de esta tesis) y por María García Peña (miembro del Departamento de Anatomía Patológica del centro). El resto de la recogida de datos, así como el procesamiento de los mismos, se tutorizó por los otros dos tutores de la tesis.

Antes de la recogida de datos se establecieron mecanismos para minimizar errores en la entrada de los mismos a la base de datos de MS-ACCESS. Se emplearon preferentemente cuadros combinados y listas desplegables. Asimismo se emplearon reglas de validación (ejemplo: *la fecha de seguimiento deberá ser posterior a la fecha de cirugía*; o bien *el diámetro mayor del tumor en milímetros debe guardar relación con el estadio pT*; etc...).

A posteriori se realizó un control de calidad sobre los datos con nuevas reglas de validación, analizando en particular los datos ausentes relativos a las variables más importantes del estudio (variables independientes, variables resultado y principales variables de confusión) y tratando de recuperar en lo posible datos no introducidos por error.

3.11. ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS

PARTICIPANTES

Este estudio se realizó respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión (versión revisada de Seúl, 2008) de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el Convenio de

Oviedo, y con los requisitos reguladores vigentes recogidos la legislación española (normativa básica: Ley 29/2006 de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y Ley 14/2007 de 3 de julio, de investigación biomédica; y específica: orden SAS 3470/2009). Asimismo el presente estudio se ajustó a la normativa específica de la Comunidad Autónoma de Madrid, solicitándose su clasificación por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), clasificándose como un “estudio observacional no post-autorización” (ANEXO 2: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO (AEMPS)).

Antes de comenzar el estudio, se presentó el protocolo del mismo para evaluación por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) competente, quien emitió su opinión favorable al protocolo tras la corrección de determinadas enmiendas sugeridas sobre el mismo (*ANEXO 3: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA*).

El personal del estudio implicado en la realización de este ensayo se consideró cualificado por su educación, formación y experiencia para realizar las tareas correspondientes.

Los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes del estudio fueron las consideraciones más importantes consideradas en la evaluación del protocolo, prevaleciendo sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

3.11.1. EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

La participación en el estudio no entrañó a priori ningún riesgo para los pacientes, ya que se trata de un estudio retrospectivo. En el caso de pérdida del seguimiento

en los que se completó éste con una visita prospectiva, los beneficios y los riesgos son los inherentes al propio seguimiento habitual del paciente con cáncer de mama. No existieron compensaciones económicas para los sujetos participantes en este estudio.

3.11.2. INFORMACIÓN A LOS SUJETOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dada la naturaleza del estudio no fue necesario informar a la mayoría de los sujetos incluidos en el estudio, al obtenerse la mayor parte de la información de historias clínicas y de revisiones anatomopatológicas.

No obstante, siguiendo las directrices del Comité de Ética, se diseñó una hoja informativa y consentimiento informado para aquellos casos de pérdidas de seguimiento a los que se ofreciese una revisión de actualización del seguimiento (*ANEXO 4: HOJA INFORMATIVA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO*). Se realizaron llamadas telefónicas a aquellos pacientes con seguimientos perdidos, informando de la posibilidad de realizar una exploración convencional de seguimiento en el centro en el caso en que no dispusiesen de un seguimiento actualizado por algún facultativo.

3.11.3. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

La información recogida para el estudio se trató siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (así como en su reglamentación posterior) y 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.

Se permitieron las monitorizaciones, auditorias, revisiones del CEIC e inspecciones reguladoras relacionadas con el estudio, facilitando el acceso directo a los documentos / datos originales.

El investigador principal (IP) fue responsable de mantener un registro actualizado de los sujetos relacionando sus datos personales (nombre y apellidos, fecha de nacimiento) al número que les ha sido asignado en este estudio para permitir el seguimiento de los sujetos y la coordinación del estudio.

Este registro se conservó en la más estricta confidencialidad en el centro de estudio, de modo que tan solo el investigador y otros miembros del equipo investigador pudiesen tener un conocimiento completo de la identidad del sujeto.

3.12. RECURSOS Y ASIGNACIÓN DE TAREAS

El investigador principal se encargó de la recogida de datos y de su procesamiento estadístico, así como de la elaboración de los resultados.

El resto de responsables del estudio llevaron a cabo tareas de dirección del estudio y de tutoría de la tesis doctoral. En especial, aquellos miembros del Departamento de Anatomía Patológica dirigieron el análisis de los especímenes quirúrgicos y la obtención de información de los mismos.

3.13. FINANCIACIÓN

Este estudio no requirió activos económicos importantes, ni contó con financiación externa. En lo referente al procesamiento de piezas quirúrgicas, éstas ya habían sido procesadas, y únicamente se realizó una reevaluación de las mismas. El

principal esfuerzo fue el trabajo personal en la evaluación. Los microscopios del centro disponen del soporte necesario para la digitalización de imágenes. Se requirió una memoria digital para el almacenamiento de las imágenes, así como un soporte informático adecuado; todo esto fue aportado por el investigador principal.

En cuanto a la extracción de datos de historias clínicas, no planteó en principio ningún problema económico.

Sí podría haberlo planteado el “rescate” de pacientes con seguimiento perdido. Las causas más probables de pérdida del seguimiento son el fallecimiento del paciente no registrado en la documentación clínica del centro, o bien el seguimiento en otros centros. En este último supuesto, la realización de pruebas radiológicas se obvió en estas pacientes. En los escasos pacientes en que esto no fue así, la actividad clínica se encuadró dentro del seguimiento habitual del paciente oncológico que se realiza en la Unidad de Mama. No obstante, se cumplió la previsión que estimaba un número muy escaso de nuevas visitas.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Durante el periodo de estudio, se registraron un total de 1961 intervenciones por cáncer de mama en la base de datos de la Unidad de Mama de Ginecología del Hospital Gregorio Marañón. De éstas, 1062 casos (53.5 %) constaban registrados como cirugías conservadoras y 737 (37,1%) como mastectomías; se realizó cirugía axilar sin cirugía mamaria en 23 casos (1,2%). En 162 casos (8,2%) la base de datos mencionada no recogía información sobre el tipo de cirugía.

4.1.1. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD

En esta misma base de datos de la Unidad de Mama, entre el 1/01/2000 y el 31/12/2015 se registraron un total de 231 mujeres que fueron intervenidas tiempo después de finalizar el tratamiento inicial del cáncer de mama. Se revisaron esas historias. De éstas, únicamente 109 mujeres presentaron una RLR, tratándose el resto de mujeres diagnosticadas de tumores en la mama contralateral o bien intervenidas por procesos benignos.

El 37,6% (41/109) de las RLR registradas lo fueron tras cirugía radical. Se registraron 68 RLR tras cirugía conservadora, de las cuales se excluyeron 9 casos por haberse realizado la cirugía inicial en otros centros y 27 por haberse realizado la cirugía inicial fuera del rango de fechas del estudio.

Por tanto, se disponía de al menos 32 casos de RLR dentro de los sujetos del estudio. Se estimó arbitrariamente que la cifra de recidivas locales probablemente

fuese un 50% superior, bien por haber sido tratadas fuera del centro, bien por haberse producido en la prolongación del seguimiento posterior al 31/12/2015. Asimismo, se estimó que la población seleccionable sufriría al menos un 20% de pérdidas por incumplimiento de los criterios de inclusión y de exclusión del estudio. Por tanto, se calculó la proporción de recidivas locorregionales en el estudio de la siguiente manera:

$$\text{Proporción RLR} = (\text{Casos RLR observados} \times 1,5) / (n \times 0,80) = 5,6\%$$

Se revisaron las historias clínicas y los informes de Anatomía Patológica de los especímenes quirúrgicos de los 32 casos incluidos en el estudio de factibilidad. En los casos en que los informes no permitiesen obtener las variables independientes principales, se revisaron los especímenes quirúrgicos.

6 casos correspondían a pacientes no incluidas en la cohorte inicial por haber sido intervenidas en otros servicios hospitalarios, y fueron excluidas del estudio de factibilidad.

Fue posible recoger la información relativa a la variable principal *estado final de los márgenes* (afectados/libres) en el 100% de los casos. En un 65,4% de los casos (17/26) se pudo obtener la segunda variable principal *distancia final al margen de resección*. En 6 casos, el motivo por el que no se pudo obtener fue la realización de ampliaciones quirúrgicas sin tumor, y en otros 3 casos, por no disponer de las cristales de las muestras o por no existir un margen valorable en los cristales revisados.

El porcentaje de casos en que se pudo recoger las variables de confusión principales queda reflejado en la Tabla 4.

ESTUDIO DE FACTIBILIDAD. PORCENTAJE DE CASOS CON INFORMACIÓN RELATIVA A LAS PRINCIPALES VARIABLES DEL ESTUDIO			
Estado final márgenes	100%(26/26)	Distancia final al margen	65%(17/26)
Tamaño prequirúrgico	62%(16/26)	Componente intraductal	96%(25/26)
Volumen de la pieza	92%(24/26)	Ampliaciones quirúrgicas	100%(26/26)
Tamaño del tumor	100%(26/26)	Bilateralidad	100%(26/26)
Volumen del tumor	81%(21/26)	QT neoadyuvante	100%(26/26)
Fenotipo molecular	81%(21/26)	QT adyuvante	100%(26/26)
Radioterapia	100%(26/26)	Hormonoterapia	100%(26/26)
Dosis RT sobre lecho	100%(26/26)	Duración/tipo HT	100%(26/26)

Tabla 4: Casos con información relativa a las principales variables y covariables en el estudio de factibilidad

Con estos resultados, se consideró que, pese a que el tamaño muestral probablemente fuese inferior al estimado previamente en el cálculo del tamaño muestral, la mayor incidencia esperada de casos de RLR (5,6% estimados frente a 3,8% en el estudio de Behm[21]) permitiría seguramente concluir al menos sobre la variable principal “estado de los márgenes quirúrgicos”. Así, se decidió proseguir con el estudio.

4.1.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se recogieron 819 casos que reunían los criterios de inclusión sin incurrir en ningún criterio de exclusión. Los motivos de exclusión y de no inclusión vienen reflejados en la Figura 4.

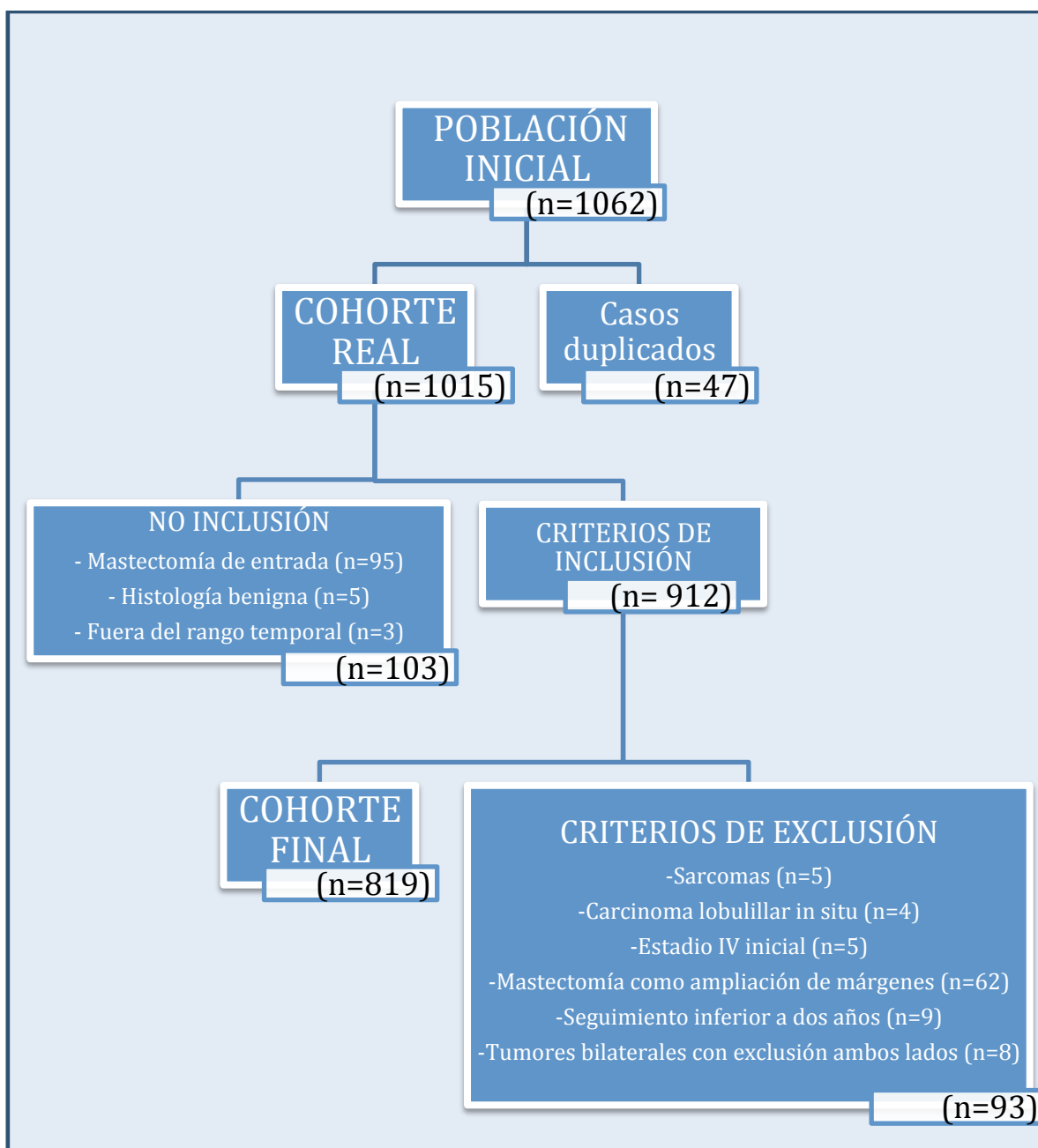


Figura 4. Selección de la cohorte de estudio

De estos casos, un 7,1 % (58/819) presentaron tumores bilaterales de mama a lo largo del seguimiento. En 23 mujeres con tumores bilaterales se incluyeron ambos tumores de ambas mamas por reunir criterios de inclusión en los dos casos. La temporalidad de los tumores bilaterales se detalla en la Tabla 5.

Por tanto, la muestra final del estudio incluyó 842 tumores de 819 mujeres.

Resultados

Temporalidad	N	Inclusión estudio	N
SINCRÓNICOS	14	Ambos lados incluidos	11
		Un lado incluido	3
METACRÓNICOS	44	Ambos lados incluidos	12
		Un lado incluido	32

Tabla 5: Temporalidad de los tumores bilaterales.

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO

4.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS

Durante los años del estudio hubo diferencias significativas en cuanto al número de casos registrados por año, siendo llamativamente bajo en los años 2004 y 2005, probablemente por problemas de registro durante esos años. La distribución de casos por año se detalla en la Figura 5.

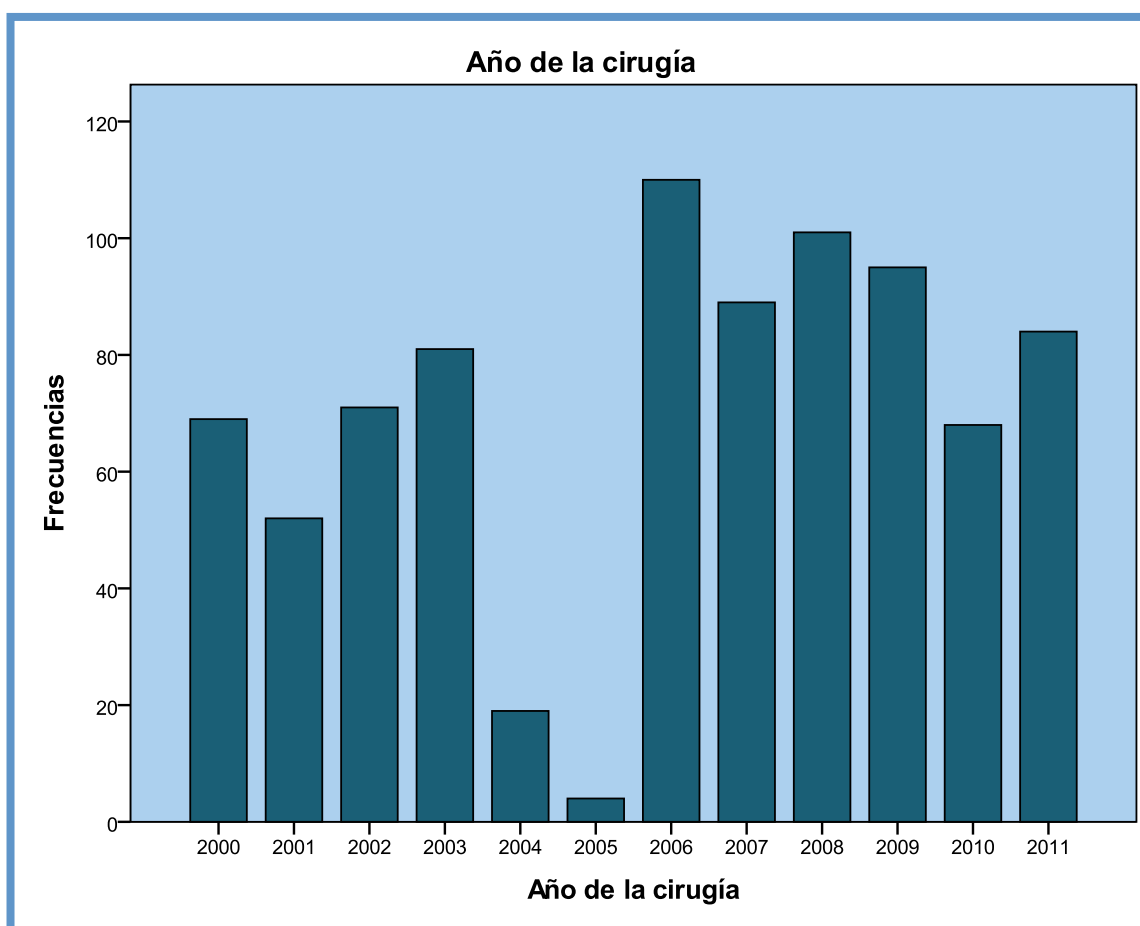


Figura 5: Distribución de casos por año

La **edad al diagnóstico** se calculó como la diferencia de fechas entre la fecha del diagnóstico y la fecha de nacimiento. La edad media fue de 57,63 años (SD 12,44), presentando una distribución bastante simétrica (índice de asimetría 0,059) y

discretamente aplanada (distribución platicúrtica; índice de curtosis -0,594). El percentil 10 de la muestra se situó en 41,8 años, y el percentil 90, en 74,2 años. La mujer más joven incluida tenía 24 años al diagnóstico, y la mayor, 91 (Figura 6).

El 6,7% de los casos se diagnosticaron antes de los 40 años (56/842). El 3,1% de los casos se diagnosticaron en mujeres mayores de 80 años (26/842). No se recogió ningún varón en el estudio.

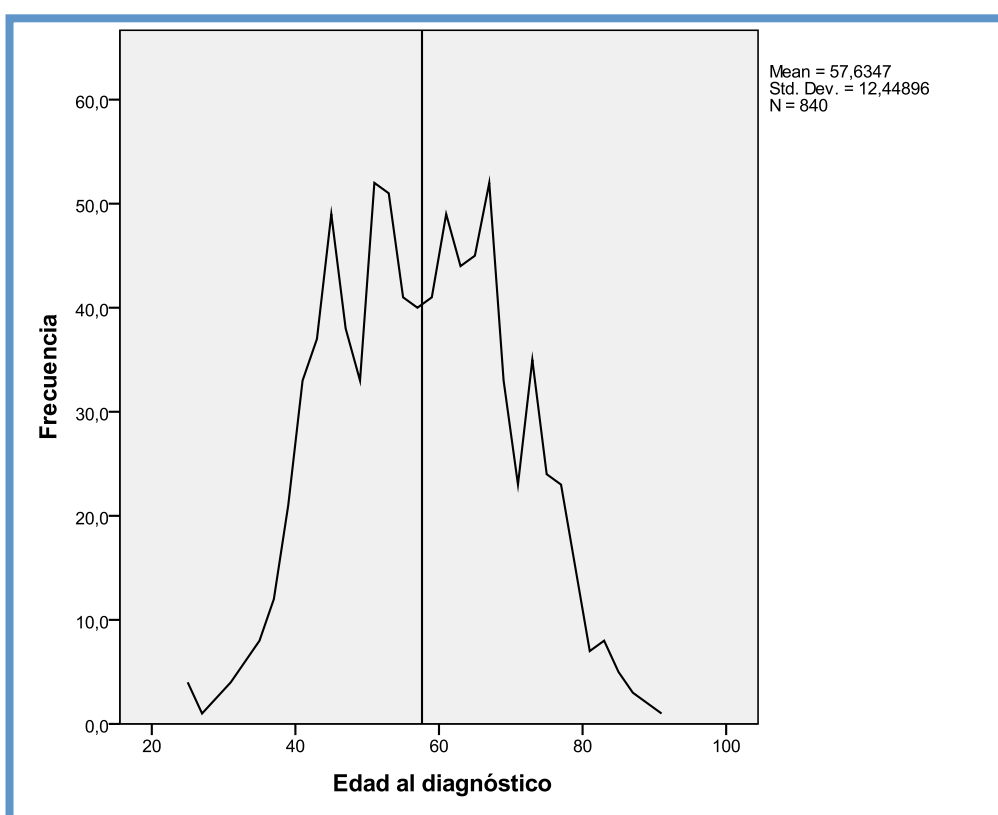


Figura 6: Distribución de edades de la muestra

El 31,4% (257/819) de las mujeres incluidas declararon tener **antecedentes familiares** de cáncer de mama. Se realizó estudio genético durante el seguimiento a un 7,3% (60/819). El estudio fue positivo en un 33% de los casos (16/48) detectándose 13 mutaciones patogénicas en los genes BRCA, y 3 mutaciones patogénicas en genes del espectro del síndrome de Lynch. Al término del

seguimiento el estudio genético estaba pendiente de resultados en un 20% de los casos (12/60).

En cuanto a los **antecedentes personales** en el momento del diagnóstico, únicamente se registraron 3 casos con antecedentes de lesiones premalignas de mama (hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar in situ, etc...). Un 4,4% (36/819) se habían sometido previamente a cirugías por patología mamaria benigna. El 4,8% (39/819) habían presentado previamente algún otro proceso oncológico previo, destacando 9 casos de cáncer de endometrio previo y únicamente 5 casos con cáncer de ovario o colon previo. La mayoría de tumores se presentaron en mujeres que habían tenido partos (76,7%; 595/776); de éstas, el 71,4% (425/595) declararon haber amamantado a sus hijos durante un mes al menos. En lo referente al **status menstrual**, el 27,8% de los tumores se diagnosticaron en mujeres premenopáusicas (228/819), siendo únicamente dos de los tumores diagnosticados en gestantes.

La **clínica de inicio** más frecuente fue el hallazgo radiológico en mujeres asintomáticas (47,2%; 397/842), seguida por la palpación de nódulos mamarios (46,3%; 390/842). Otros síntomas iniciales se presentaron en proporciones mucho menores.

Los tumores **se distribuyeron uniformemente** en ambas mamas (50,4% en la mama derecha Vs 49,6% en la izquierda). La mayoría de los tumores de la muestra se localizaron en el cuadrante superoexterno (60,3%; 508/842), seguido de lejos por el cuadrante superointerno (13,9%; 117/842) y el cuadrante inferoexterno (11,8%; 99/842).

Las **pruebas diagnósticas** efectuadas se detallan en la Tabla 6. Cabe destacar que en el 43,5% (367/842) de los casos no se disponía de confirmación histológica o al menos estudio citológico mediante punción con aguja fina sospechoso, realizándose por tanto en estas pacientes **biopsia escisional** con o sin estudio anatomopatológico intraoperatorio. Esto se debe al periodo temporal escogido para seleccionar los casos del estudio.

Prueba diagnóstica	% (n)
Mamografía	99,0% (834/842)
Ecografía de mama	64,6% (544/842)
Resonancia magnética	46,2% (389/842)
Biopsia con aguja gruesa (BAG)	57,5% (484/842)
<i>Proporción resultados positivos</i>	<i>94,2%(456/484)</i>
Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de mama	4,9% (41/842)
<i>Proporción resultados positivos</i>	<i>68,3% (28/41)</i>
Ecografía axilar	41,9% (353/842)
<i>Proporción resultados positivos</i>	<i>20,5% (72/353)</i>
PAAF axilar	7,0% (59/842)
<i>Proporción resultados positivos</i>	<i>55,9% (33/59)</i>

Tabla 6: Pruebas radiológicas realizadas en el momento del diagnóstico

Se recogió el **tamaño del tumor según las pruebas de imagen** en el 69,7% de los casos (587/842), siendo el tamaño medio de 18,7 mm (SD 10,2mm). Los tamaños se distribuyeron asimétricamente (índice de asimetría 0,1) en un rango de 3 a 75mm (percentil 10: 9 mm; percentil 90: 30mm).

Las proporciones en el estudio radiológico de **multifocalidad y multicentricidad** fueron bajas, como cabe suponer dados los criterios de inclusión del estudio (6%; 51/842 y 0,8%; 7/842 respectivamente).

4.2.2. VARIABLES QUIRÚRGICAS

Se registraron 842 cirugías conservadoras. En 3 casos (0,36%) el tumor no se encontraba en la pieza quirúrgica y se realizó una segunda tumorectomía. En el 27,7% de las cirugías (233/842) tras la tumorectomía se realizó una **ampliación de márgenes intraoperatoria** profiláctica (Tabla 7). En un 15,5% de estos casos (36/233) se efectuaron varias ampliaciones intraoperatorias (rango 2 a 4).

Se realizó una **cirugía de ampliación de márgenes** (re-escisión) en un 17,3% de los casos (146/842). En ningún caso se realizó una tercera cirugía conservadora de ampliación de márgenes. Cabe recordar que la mastectomía como cirugía de ampliación de márgenes se consideraba criterio de exclusión para el estudio; en 5 casos se realizó una mastectomía por afectación de los márgenes de la cirugía de re-escisión; todos ellos excluidos del ámbito de este estudio.

INTERVENCIONES DE AMPLIACIÓN	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	473	56,2%
Una	359	42,6%
<i>Ampliación intraoperatoria</i>	223	26,5%
<i>Segunda cirugía (re-escisión)</i>	136	16,2%
Dos (Intraoperatoria+re-escisión)	10	1,2%

Tabla 7: Intervenciones de ampliación de márgenes

Considerando como **intervenciones de ampliación** diferentes a la ampliación intraoperatoria y a la segunda cirugía de re-escisión, en el 43,8% de la muestra (369/842) se realizó al menos una intervención de ampliación (Tabla 7).

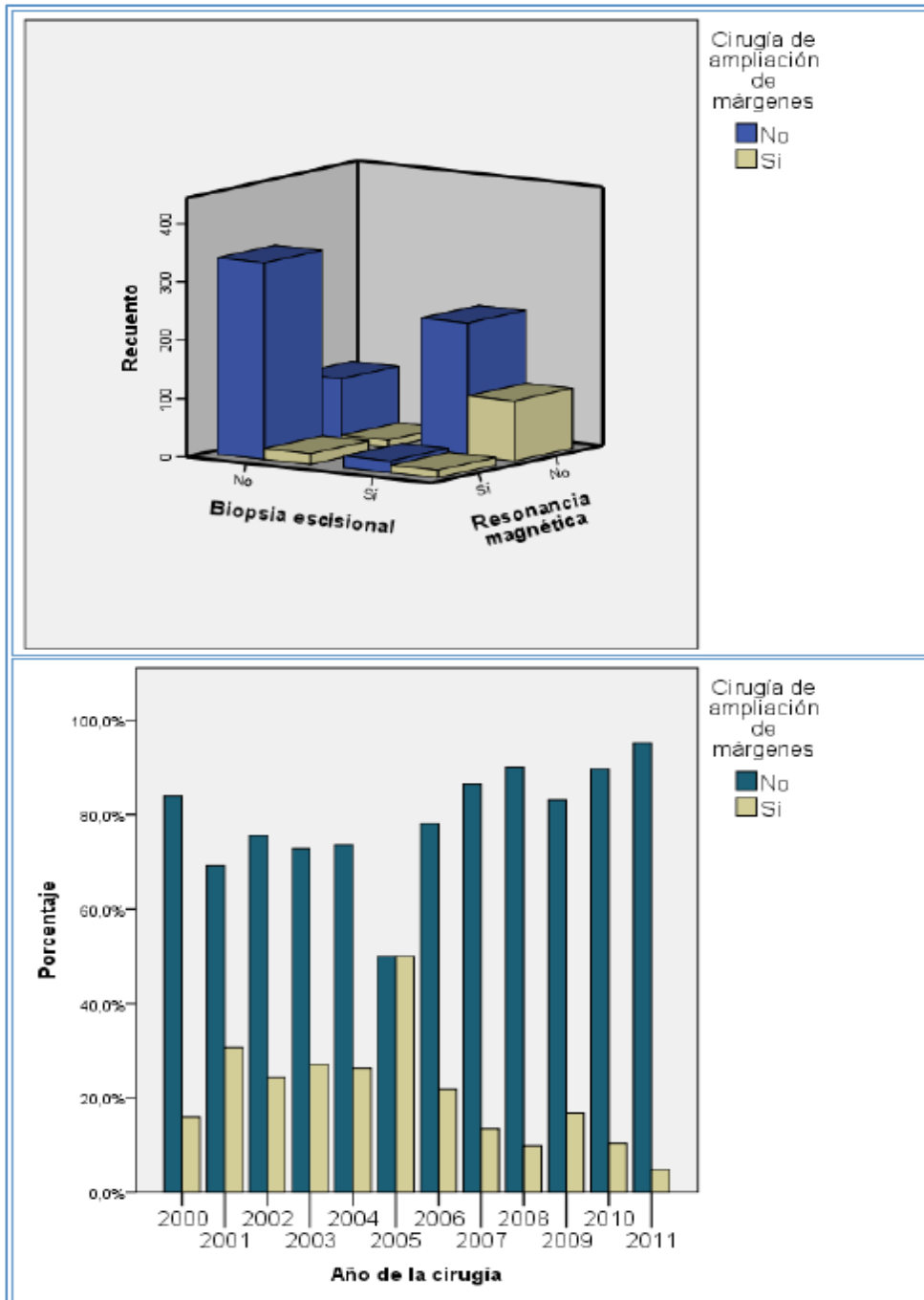


Figura 7. Relación entre el porcentaje de re-escisiones y la realización previa de biopsia escisional y resonancia magnética; evolución a lo largo de los años del estudio

En los casos en que la cirugía de la mama se realizó como **biopsia escisional** (n=367) la proporción de cirugías de re-escisión fue mayor que en los casos en los que se contaba con un diagnóstico histológico previo (32% frente a 6,5%; $p<0,001$). También se requirió con más frecuencia este tipo de reintervenciones en las mujeres en las que no se había realizado resonancia magnética previa (25,4% frente a 8,5%; $p<0,001$), si bien en la mayoría de mujeres en las que se realizó una biopsia escisional no se realizó resonancia magnética previa. La mayoría de re-escisiones se realizaron en las mujeres a las que se realizó una biopsia escisional sin resonancia magnética previa. En general, el porcentaje de re-escisiones fue disminuyendo a lo largo del tiempo, si bien el escaso número de intervenciones registradas en 2004 y 2005 sesga la distribución anual de las mismas (Figura 7).

Se realizó **algún tipo de intervención sobre la axila** en el 89,2% de los casos (751/842). El 65,6% de éstas (553/751) tuvieron lugar el mismo día de la cirugía mamaria. En los restantes casos (23,5%; 198/751) la cirugía axilar tuvo lugar en otro acto quirúrgico, realizándose en 7 casos BSGC previa a quimioterapia neoadyuvante, en 97 casos simultáneamente a la cirugía de ampliación de márgenes y en 94 casos a continuación de la cirugía mamaria, sin requerirse cirugía de ampliación de márgenes. El tipo de cirugía axilar realizado queda reflejado en la Tabla 8.

TIPO DE INTERVENCIÓN AXILAR	% (n)
BSGC	19,8%(149/751)
BSGC seguida de linfadenectomía	14,5%(109/751)
Linfadenectomía/muestreo	65,6%(493/751)

Tabla 8: Intervenciones sobre la axila

En cuanto a la **detección del ganglio centinela**, se empezó a llevar a cabo de manera excepcional en el año 2000, dentro de un estudio experimental; posteriormente se interrumpió hasta finales de 2006, cuando comenzó a realizarse el estudio de validación de la técnica, que finalizó en enero de 2008. La técnica empleada en el centro es la inyección de un radioisótopo marcado con Tecnecio-99. Tras la inyección del mismo, la tasa de detección intraoperatoria del ganglio centinela durante el periodo de estudio fue del 83,8% (217/259). Durante el año 2009 se comenzó a introducir la técnica de amplificación de ARN en un solo paso (OSNA) en el centro (Tabla 9).

MÉTODO DE ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA	
Cortes seriados (congelación)	49,8%(104/209)
OSNA	50,2%(105/209)

Tabla 9: Método de estudio del ganglio centinela.

Cabe destacar que en un 6,7% (56/842) de los casos de la muestra la cirugía se llevó a cabo tras tratamiento con **quimioterapia neoadyuvante**.

4.2.3. VARIABLES ANATOMOCLÍNICAS

4.2.3.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PIEZAS QUIRÚRGICAS

Se obtuvo información del volumen de la pieza en 746 casos, y del peso de la misma en 565 casos. El **volumen medio** de las piezas fue de 63,3centímetros cúbicos (SD 50), mostrando una distribución con marcada asimetría por la derecha (índice de asimetría 3,19). La mediana del volumen fue 51,3cc.

El **peso medio** de las piezas fue 59,1 gramos (SD 41,2), con un índice de asimetría de 3,611; igualmente alto. La mediana del peso fue 50,0g. En los casos en los que se pudieron obtener ambos parámetros se observó una fuerte correlación positiva entre ellos (Coeficiente de correlación de Pearson 0,901, $p > 0,001$). La relación entre volumen y peso de las piezas quirúrgicas se representa en la Figura 8.

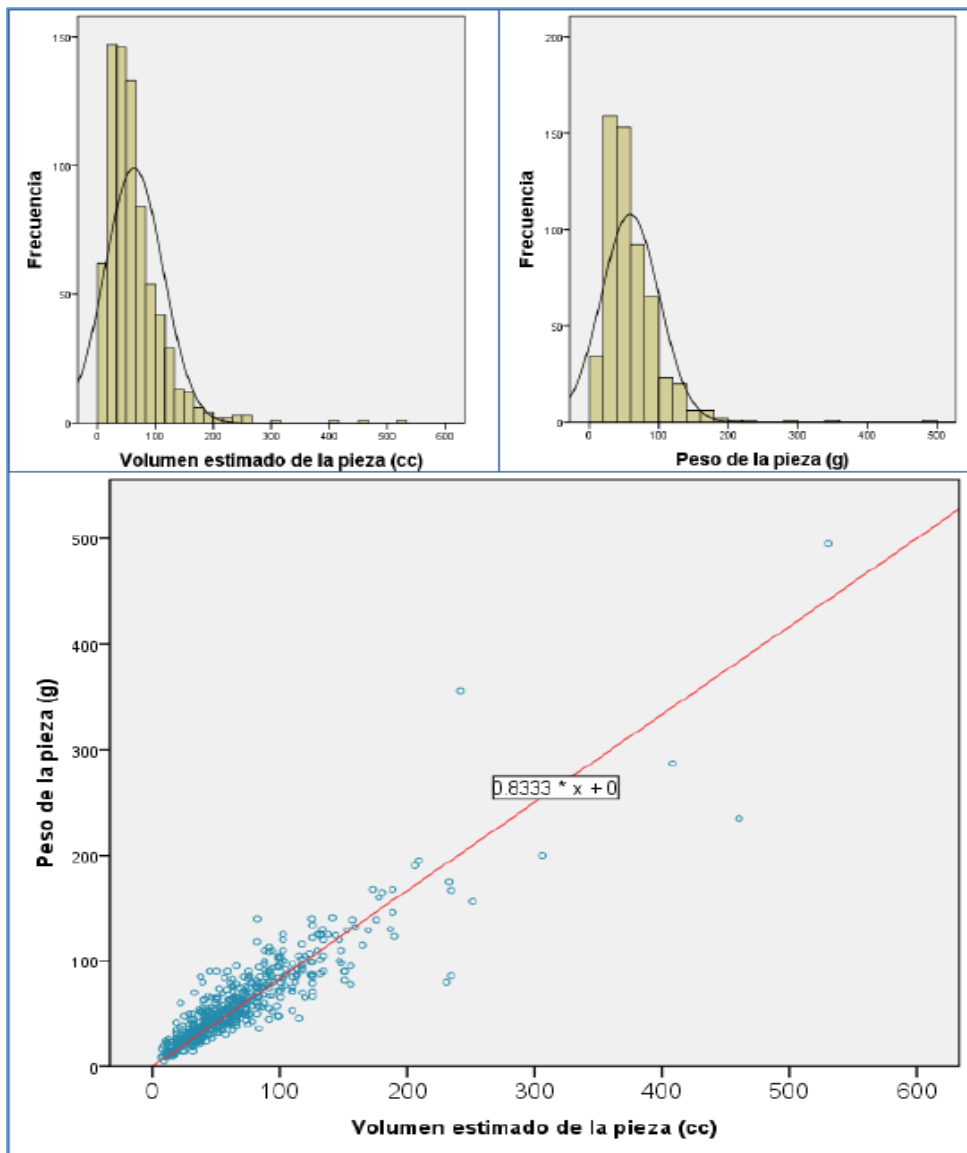
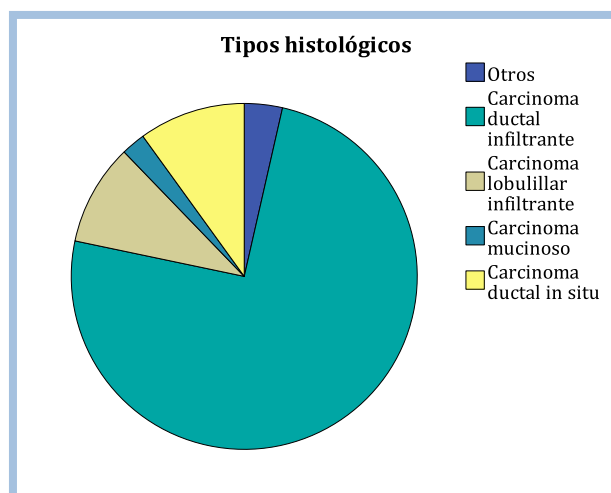


Figura 8: Características físicas de las piezas quirúrgicas

El **tipo histológico** más frecuente en la muestra fue el carcinoma ductal infiltrante, que incluyó aproximadamente 3 de cada 4 tumores de la muestra. El carcinoma ductal in situ y el carcinoma lobulillar infiltrante



(este último, comprendiendo los tumores mixtos) supusieron cada uno en torno al 10% de la muestra. (Figura 9). El desglose de los tipos histológicos menos frecuentes viene recogido en la Tabla 10.

Figura 9: Tipos histológicos

TIPO HISTOLÓGICO					
CARCINOMA INFILTRANTE			CARCINOMA IN SITU		
	n	%		n	%
Carcinoma infiltrante no especificado	4	,5	Carcinoma ductal in situ (con o sin microinfiltración)	90	10,7
Carcinoma ductal infiltrante	622	73,9	Enfermedad de Paget con carcinoma ductal in situ	1	,1
Carcinoma medular, no especificado	3	,4			
Carcinoma medular con estroma linfoide	2	,2			
Carcinoma mucinoso	19	2,3			
Carcinoma papilar	9	1,1			
Carcinoma tubular	8	,9			
C. lobulillar infiltrante	80	9,5			
<i>Variante clásica</i>	61	7,4			
<i>Patrón mixto</i>	19	2,1			
C. indiferenciado	1	,1			
Carcinoma cribiforme	2	,2			
Carcinoma apocrino	1	,1			
TOTAL INFILTRANTE	751	89,2	TOTAL IN SITU	95	10,8
Total	842	100,0			

Tabla 10: Tipos histológicos en la población del estudio.

El **estadio tumoral patológico** (pT) más frecuente fue el estadio Ic, que supuso aproximadamente la mitad de los casos. Se diagnosticó algún tipo de **afectación axilar** en el 21,5% (181/842) de los tumores incluidos en el estudio. Los estadios tumorales y ganglionares vienen reflejados en la Figura 10.

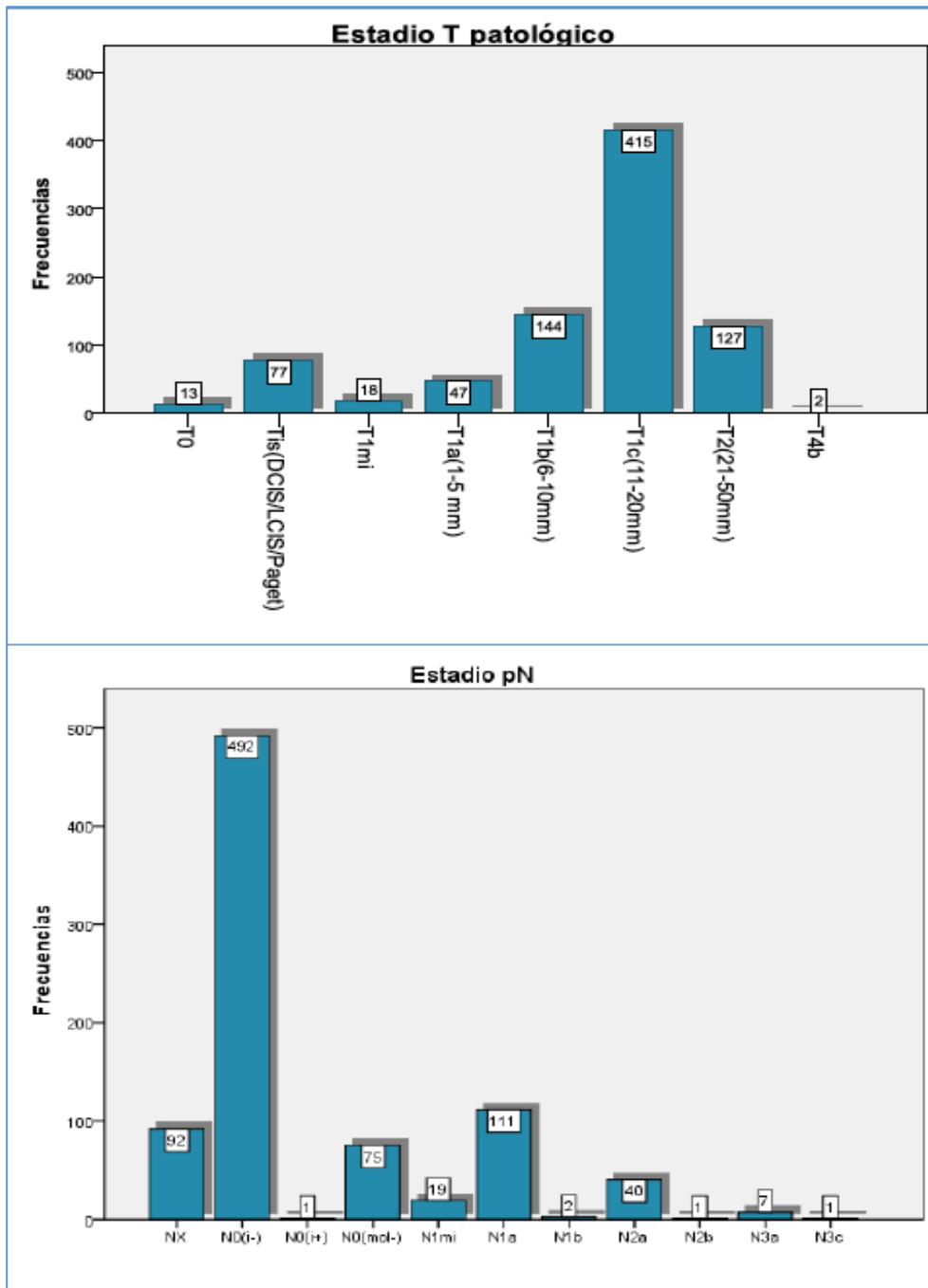


Figura 10: Estadios tumorales y regionales de los tumores incluidos en el estudio

4.2.3.2. CARCINOMA DUCTAL IN SITU

Características de los casos con carcinoma ductal in situ (CDIS)		
Grado nuclear	G1	3,3% (3/91)
	G2	64,8% (59/91)
	G3	31,9% (29/91)
Microinfiltración (T1mi)		18,7% (17/91)
Cirugía axilar	BSGC	6,6% (6/91)
	Linfadenectomía (+/- BSGC)	14,3% (13/91)
Estadio axilar	NX	78,0% (71/91)
	N0	20,3% (18/91)
	N1mi	2,2% (2/91)
Características moleculares	No disponibles	27,5% (25/91)
	Receptores estrógenos (+)	74,2% (49/66)
	Receptores progesterona (+)	66,2% (43/65) 53,3% (32/60)
	HER2/Neu (+)	36,2% (21/58)
	Ki67 > 15%	
Multifocalidad (histológica)		7,9% (7/91)
	n; mínimo-máximo	Media (SD)
Tamaño máximo del tumor (mm)	n=85; 1-60mm	16,0mm(SD13, 0)

Tabla 11: Características de los casos con carcinoma intraductal.

El 10,8% (91/842) de los casos incluidos en la muestra se correspondían con diagnósticos de **carcinoma ductal in situ (CDIS)**. De éstos, un 18,7% (17/91) se asociaron con **microinfiltración**. En las mujeres con carcinoma ductal in situ se realizó cirugía axilar en el 20,8% de los casos (19/91) (Tabla 11).

4.2.3.3. CARCINOMA INFILTRANTE

El 89,2% de la muestra (751/842) se compuso de tumores infiltrantes primarios de mama. En las piezas quirúrgicas, el tumor extirpado tuvo un **diámetro máximo** medio de 14,74mm (SD 7,3mm), con un rango entre 0 y 51 mm; el percentil 10 se situó en 6 mm y el percentil 90 en 23 mm. La comparación de la distribución del diámetro máximo del tumor en los tumores infiltrantes y los tumores in situ queda reflejada en la Figura 11.

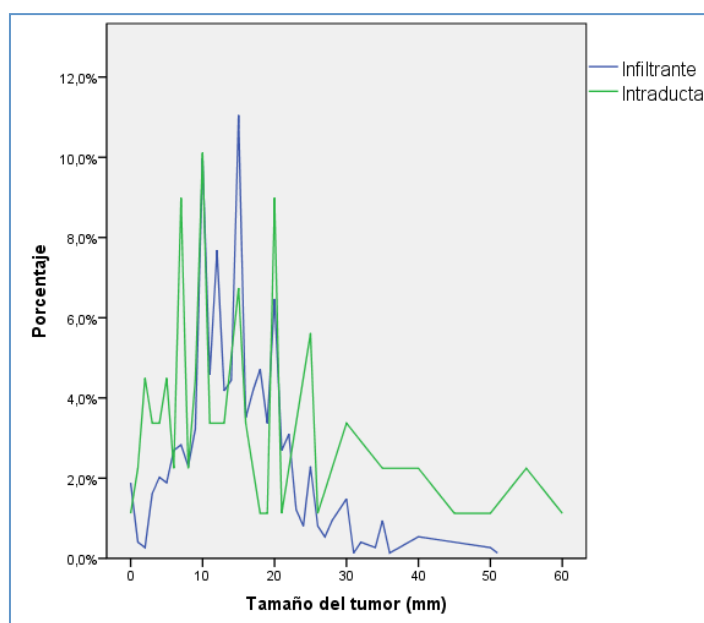


Figura 11: Diámetro mayor en los casos de carcinoma infiltrante y carcinoma ductal in situ, este último grupo comprendiendo los casos con microinfiltración

El **volumen del tumor** pudo estimarse a partir de sus tres diámetros en el 73,9% de los casos (555/791), presentando una distribución en la muestra muy asimétrica hacia la derecha (índice de asimetría 6,02), con una media de 1,8 centímetros cúbicos (SD 3,38cc), muy alejada de la mediana (0,81 cc).

Diámetro máximo y volumen del tumor presentaron una correlación lineal positiva significativa (índice de Pearson 0,654; $p < 0,001$) que, no obstante, se ajustaba mejor a la curva exponencial (Figura 12).

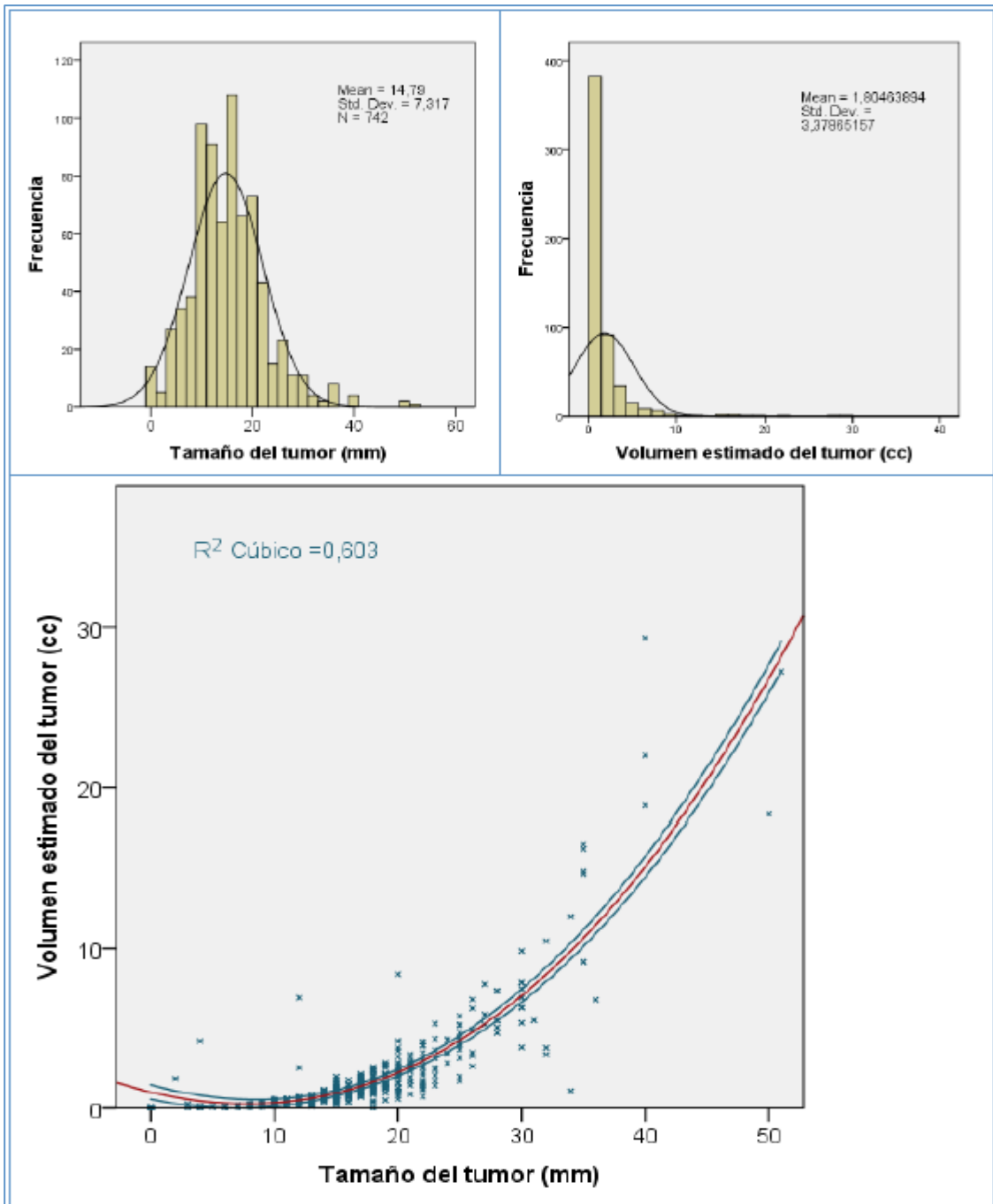


Figura 12: A) Distribución del diámetro mayor del tumor en los tumores infiltrantes. B) Distribución del volumen estimado en los tumores infiltrantes. C) Correlación entre volumen y diámetro máximo en los tumores infiltrantes.

CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES INFILTRANTES	Porcentaje (n)
Presencia de componente intraductal	56,7% (255/450)
<i>Extenso (>25%)</i>	<i>20,7% (93/450)</i>
Grado nuclear	
G1	4,1% (31/751)
G2	72,8% (547/751)
G3	22,8% (171/751)
Invasión del espacio linfovascular	18,2% (99/545)
Afectación ganglionar regional (axila, mamaria interna)	23,7% (178/751)
Parámetros inmunohistoquímicos	
Receptores estrogénicos positivos	81,3% (604/743)
Receptores progesterona positivos	72,1% (534/741)
HER2NEU positivo	18,2% (134/737)
<i>IHQ</i>	<i>73,9% (99/134)</i>
<i>Hibridación (FISH/CISH)</i>	<i>24,6 (33/134)</i>
Índice proliferación celular elevado (<i>Ki67>15%</i>)	42,8% (312/729)
Fenotipo molecular (St Gallen 2015)	
Luminal A-like	34,1% (250/734)
Luminal B-like (HER2 negativo)	34,7% (255/734)
Luminal B-like (HER2 positivo)	12,4% (91/734)
HER2 positivo (no luminal)	5,9% (43/734)
Triple negativo	12,9% (95/734)

Tabla 12: Características histológicas e inmunohistoquímicas de los tumores infiltrantes

En cuanto al **fenotipo molecular**, se pudo realizar una aproximación a los mismos empleando los criterios de St Gallen de 2015 [33] en la mayoría de los tumores infiltrantes incluidos (97,7%; 734/751). Aproximadamente un tercio de los tumores se clasificaron como “Luminal A-like”; un tercio como “Luminal B-like (HER 2 negativo)” y el tercio restante se distribuyó entre los luminales con HER2 positivo (12,4%), triples negativos (12,9%) y HER2 positivos no luminales (5,9%).

Se obtuvo información acerca del porcentaje de **componente intraductal** en el 59,9% de los tumores infiltrantes (450/751). De estos, en un 56,7% (255/450) se observó componente intraductal, catalogándose como extenso (igual o superior al 25%) en el 20,7% de los casos (93/450). En un 23,7% de estos tumores (178/751) se detectó tras la cirugía algún tipo de afectación ganglionar. Otras variables pronósticas histológicas se especifican en la Tabla 12.

4.2.3.4. ESTADO DE LOS MÁRGENES

El **estado final de los márgenes** tras las sucesivas ampliaciones fue catalogado como “afectados” en el 5,6% de los tumores (47/842) y como “libres” en los restantes casos. El 79,2% (625/795) de los casos con márgenes finales libres obtuvo este status de margen libre en la pieza de cirugía conservadora; el 7,9% (62/795) lo obtuvo con la pieza de ampliación intraoperatoria, y el 12,9% con la cirugía de re-escisión.

En cuanto a la **posibilidad de cálculo de la distancia definitiva** tras las sucesivas ampliaciones, se consideró que no era posible obtener una distancia en el 38,4% (324/842) de los casos, bien por no quedar tumor en la pieza (quimioterapia neoadyuvante con respuesta patológica completa, o incluso casos en los que el

tumor fue extirpado por completo con la biopsia percutánea), bien por haberse realizado ampliaciones de márgenes sin evidencia de tumor residual. Se consideró que era posible obtener la distancia definitiva de la pieza de tumorectomía en el 55,1% (463/842); en la ampliación intraoperatoria en el 2,9% (24/842) y en la cirugía de re-escisión en el 3,7% de los casos (31/842).

La **revisión de los cristales de anatomía patológica** se realizó en 33,3% (280/842) de la muestra. De estos, en 13 no era posible a priori obtener una distancia, la mayoría de estos se revisaron por pertenecer al estudio de factibilidad.

Se revisaron los cristales de 232 piezas quirúrgicas de cirugía conservadora, 10 piezas que además incluían ampliaciones intraoperatorias y 25 piezas de cirugías de re-escisión o ampliación de márgenes.

En estos casos, se había realizado **tinción de los márgenes** con tinta china únicamente en el 6,1% de los tumores (17/280), evaluándose en el resto de los casos por los fenómenos de coagulación iatrogénica de la cirugía que produce el bisturí sobre el margen.

No fue finalmente posible obtener una distancia del tumor al margen en un 16,4% (46/280) de los tumores revisados, por no haber ningún cristal con tumor y un margen adecuado para poder efectuar la medición, o bien por existir ampliaciones sin tumor. En 10 casos no se encontraron cristales almacenados de los tumores. En el resto de los casos no se realizó revisión de los cristales por disponerse de información adecuada respecto a la distancia en los informes (28,6%; 241/842), o bien por no ser posible obtener una distancia según lo anteriormente indicado.

Por tanto, se pudo obtener la **distancia definitiva del tumor al margen** en el 56,4% (475/842) de la muestra. La fuente de información de la que se obtuvo se refleja en la Figura 13.

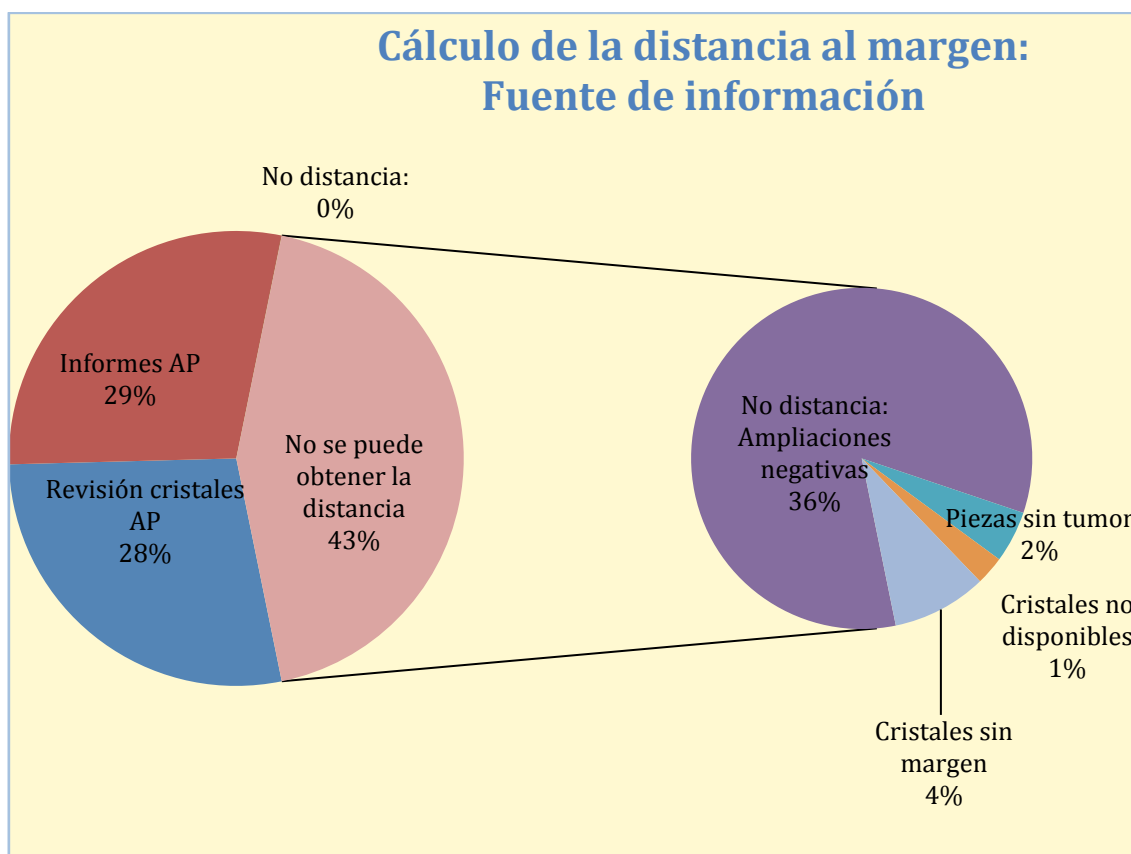


Figura 13: Fuente de información de la que se obtuvo la variable "distancia definitiva al margen (mm)".

La **distancia definitiva del tumor al margen quirúrgico** tuvo una media de 5,07mm (SD 4,59), y una mediana 4,00mm. El rango osciló entre 0 y 40mm (rango intercuartílico 1,4 a 7,0mm).

La distribución de la distancia definitiva al margen, así como de las distintas categorías de la variable categorizada, se representa en la Figura 14.

Las proporciones de casos en cada categoría para carcinoma infiltrante y carcinoma in situ se detallan en la Tabla 13.

Resultados

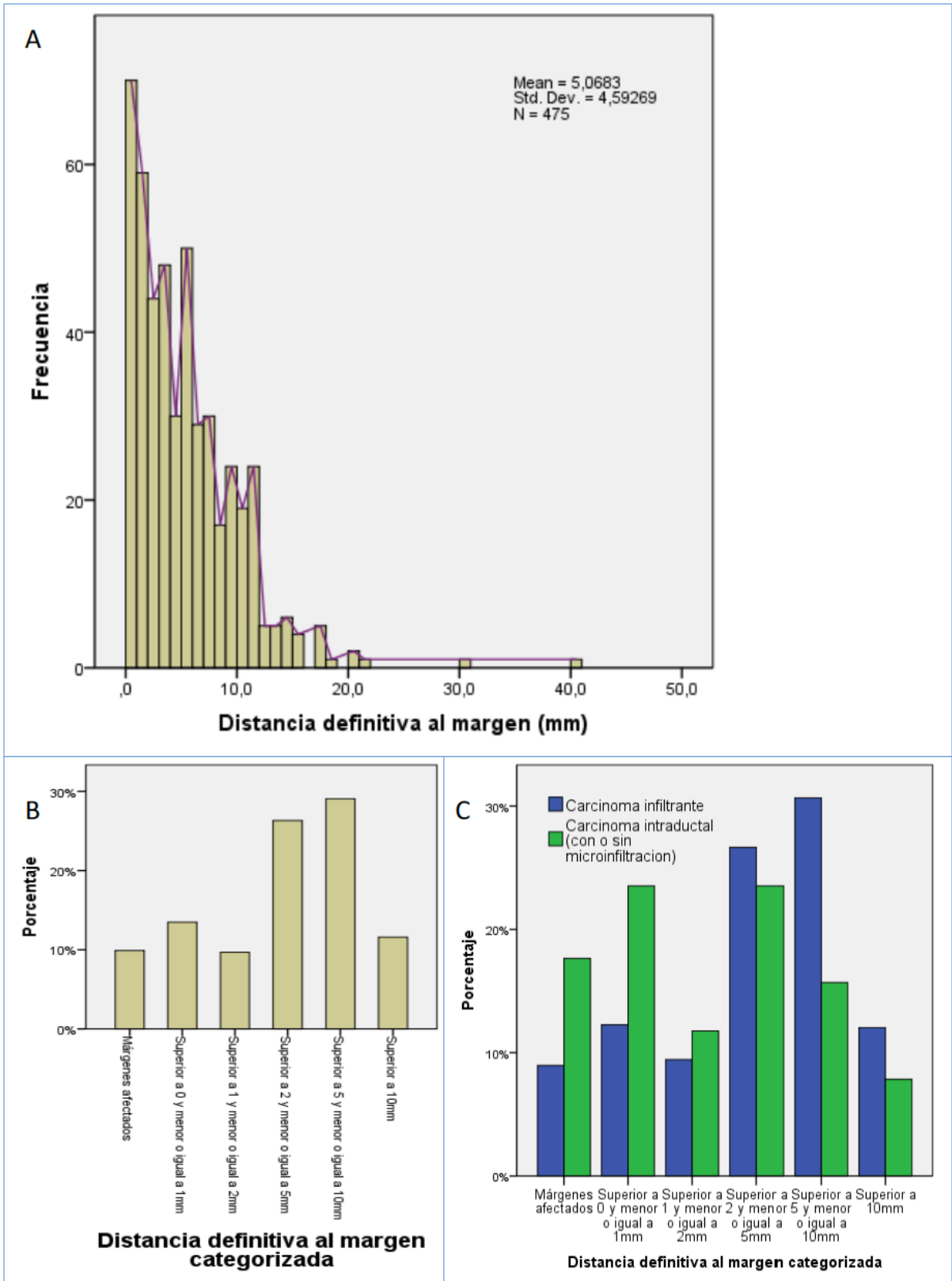


Figura 14: A) Distancia definitiva al margen (mm) representada en tramos de 1 mm. B) Distancia definitiva al margen categorizada. C) Distancia categorizada en carcinoma infiltrante y carcinoma in situ.

Distancia al margen	CARCINOMA	CARCINOMA
	INFILTRANTE	INTRADUCTAL
Márgenes afectados	38 (9,0%)	9 (17,6%)
Entre 0 y 1 mm	52 (12,3%)	12 (23,5%)
Entre 1 y 2 mm	40 (9,4%)	6 (11,8%)
Entre 2 y 5 mm	113 (26,7%)	12 (23,5%)
Entre 5 y 10 mm	130 (30,7%)	8 (15,7%)
Superior a 10 mm	51 (12,0%)	4 (7,8%)
TOTAL	424	51

Tabla 13: Distancia categorizada al margen en carcinoma infiltrante y carcinoma in situ.

En cuanto a la **extensión final del margen afectado**, se obtuvo información acerca de la misma en el 93,6% de los casos (44/47), catalogándose como focal en tres cuartas partes (33/44), moderada en 4,5% (2/44) y extensa en 20,5% (9/44).

Los parámetros recogidos referentes a los márgenes en las piezas iniciales de cirugía conservadora, en las ampliaciones intraoperatorias y en las segundas cirugías (re-escisiones) se recogen en la Tabla 14.

		%(n)
Piezas de cirugía conservadora		100%(842/842)
Status de los márgenes	Libres	75,7%(637/842)
	Afectados CDIS	12,4%(104/842)
	Afectados carcinoma infiltrante	12,0%(100/842)
Localización del margen	No especificado	90,1%(759/842)

Resultados

	Superficial	1,2%(10/842)
	Profundo	2,6%(22/842)
	Otros	3,2%(27/842)
	Varios márgenes afectados	2,9%(24/842)
Extensión de afectación	Focal	58,3%(119/204)
	Moderada	5,4%(11/204)
	Extensa	33,8%(69/204)
Distancia válida al margen	Media 3,47mm(SD 4,30)	84,2%(709/842)
Piezas de ampliación intraoperatoria		27,7%(233/842)
Tumor residual		14,2%(33/233)
Status de los márgenes	Libres	60,6% (20/33)
	Afectados	39,4% (13/33)
Extensión de afectación	Focal	69,2%(9/13)
	Moderada	7,7%(1/13)
	Extensa	7,7%(1/13)
Distancia válida al margen	Media 3,10mm(SD 3,38)	93,9%(31/33)
Cirugías de re-escisión		17,4,%(146/842)
Tumor residual		21,2(31/146)
Status de los márgenes	Libres	95,2%(139/146)
	Afectados	4,8%(7/146)
Localización del margen	No especificado	42,8%(3/7)
	Profundo	14,3%(1/7)
	Otros	28,6%(2/7)
	Varios márgenes afectados	14,3%(1/7)
Extensión de afectación	Focal	85,7%(6/7)
	Extensa	14,3%(1/7)
Distancia válida al margen	Media 4,62mm(SD 4,62)	77,4%(27/31)

Tabla 14: Características de los márgenes en las piezas iniciales, en las ampliaciones intraoperatorias y en las piezas de las cirugías de re-escisión.

4.2.4. TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

4.2.4.1. RADIOTERAPIA

El 94,9% de los tumores incluidos en el estudio (799/842) se trataron con **radioterapia** adyuvante. De estos, la mayoría recibieron irradiación completa sobre la mama (93,7%; 789/842). Desde el año 2009, en el centro se realizan procedimientos de irradiación parcial de la mama mediante radioterapia intraoperatoria con acelerador de electrones (ELIOT, Figura 15); 10 casos de la muestra recibieron exclusivamente este tratamiento (1,2%), administrándose en estos casos 21 Gy sobre el lecho tumoral.

La mayoría de los tumores tratados con radioterapia en el estudio (92,6%; 740/799) recibieron una dosis adicional de RT como **sobreimpresión del lecho tumoral** ("boost").



Figura 15: Colocación del cono para administración de radioterapia intraoperatoria sobre la mama

Esta sobreimpresión se realizó tras finalizar la irradiación mamaria completa en 735 casos, y en 5 casos se administró de manera intraoperatoria. En cuatro tumores tratados con RT (0,5%) no se pudo obtener información sobre el tipo de radioterapia recibida.

Tratamiento adyuvante con radioterapia		94,9% (799/842))
Tipo de irradiación mamaria prevista	Completa (50Gy)	98,7% (789/799)
	Parcial (RT intraoperatoria 21Gy)	1,3% (10/799)
Sobreimpresión del lecho	Externa	92,0%(735/799)
	10Gy	46,4%(371/799)
	12,5 Gy	12,5%(100/799)
	15 Gy	7,0%(56/799)
	16 Gy	20,6%(165/799)
	Otras dosis	6,1%(49/799)
	Intraoperatoria (10 Gy)	0,6%(5/799)
	Ninguna	5,6% (45/799)
Irradiación de cadenas ganglionares		17,1%(144/842))
	Niveles bajos axilares	4,2% (6/144)
	Axila y región supraclavicular	50,7%(73/144)
	Mamaria interna	4,9%(7/144)
	Todas	40,3%(58/144)
Dosis final sobre el tumor	21 Gy	12,5%(10/799)
	40-50Gy	5,4%(43
	51-60Gy	401
	61-70Gy	337
	71-80Gy	2

Tabla 15: Radioterapia administrada a los tumores incluidos en el estudio

El 17,1% (144/842) de los tumores incluidos en la muestra recibieron también **irradiación sobre cadenas ganglionares** regionales. Las cadenas ganglionares radiadas se reflejan en la Tabla 15.

En cuanto a la **dosis total realmente administrada sobre el lecho tumoral**, el 6,5% (55/842) recibieron 50 Gy o menos, y el 87,9% (740/842) recibieron más de 50Gy (rango 53 a 79). La media de la dosis fue 60,9 Gy (SD 6,0Gy; índice de asimetría -3,7). La mayoría de las mamas tratadas con RT recibieron finalmente 60Gy (47,4%: 376/795).

La proporción de **tumores intraductales** a los que se administró radioterapia fue significativamente menor que en los tumores infiltrantes (82,4% frente a 96,4%; $p < 0,001$). Los tumores intraductales recibieron con menor frecuencia un “boost” sobre el lecho tumoral (56,0% frente a 91,7%; $p < 0,001$).

4.2.4.2. TERAPIAS SISTÉMICAS

4.2.4.2.1. QUIMIOTERAPIA Y TERAPIAS BIOLÓGICAS

El 6,7% (56/842) de los tumores fueron tratados mediante **quimioterapia (QT) neoadyuvante**. En una paciente se trató un tumor bilateral sincrónico con QT neoadyuvante, y en otra se trataron ambos tumores metacrónicos de igual manera, por lo que el porcentaje de mujeres incluidas en el estudio que recibió quimioterapia neoadyuvante fue 6,6% (54/819). El 26,8% de éstos (15/56) alcanzaron el status de **respuesta patológica completa**. En dos de estos casos quedaba tumor intraductal en el momento de la cirugía (Estadio ypTis). Los

restantes tumores respondieron de manera parcial; en ningún caso progresó un tumor incluido en el estudio durante la QT neoadyuvante.

Los esquemas de quimioterapia neoadyuvante empleados y la aproximación inmunohistoquímica a los subtipos moleculares, así como las terapias biológicas empleadas en neoadyuvancia, se detallan en la Tabla 16. Un total de 16 de estas mujeres (28,6%) recibieron terapias biológicas. El número de ciclos de QT neoadyuvante osciló entre 2 y 16, si bien la mayoría de las mujeres que la recibieron se trataron con 4 (35,8%; 19/53) ó 6 ciclos (24,5%; 13/53) .

Tratamientos neoadyuvantes en función del fenotipo molecular según St Gallen 2015						
	'Luminal A-like'	'Luminal B-like (HER2 negative)'	'Luminal B-like (HER2 positive)'	'HER2 positive (non-luminal)'	'Triple negative (ductal)'	Total
Esquemas de QT neoadyuvante sin incluir terapias biológicas						
Esquema basado en antraciclinas	0 0,0%	2 11,8%	0 0,0%	1 16,7%	0 0,0%	3 6,1%
Esquema basado en taxanos	3 42,9%	2 11,8%	3 27,3%	0 0,0%	0 0,0%	8 16,3%
Esquema basado en antraciclinas y taxanos	3 42,9%	10 58,8%	4 36,4%	1 16,7%	3 37,5%	21 42,9%
Esquema basado en taxanos y derivados del platino	1 14,3%	3 17,6%	4 36,4%	4 66,7%	5 62,5%	17 34,7%
Total	7	17	11	6	8	49
Terapias biológicas neoadyuvantes						
Trastuzumab	0 0,0%	0 0,0%	6 85,7%	4 100,0%	0 0,0%	10 62,5%
Otros fármacos en monoterapia	3 100,0%	2 100,0%	1 14,3%	0 0,0%	0 0,0%	6 37,5%
Total	3	2	7	4	0	16

Tabla 16: Tratamientos neoadyuvantes

El 50,4% (424/842) de los tumores fueron tratados con **QT adyuvante** tras la cirugía (Tabla 17).

Tratamientos adyuvantes sistémicos administrados tras la cirugía en función del fenotipo molecular según St. Gallen 2015						
	'Luminal A-like'	'Luminal B-like (HER2 negative)'	'Luminal B-like (HER2 positive)'	'HER2 positive (non-luminal)'	'Triple negative (ductal)'	Total
Esquemas de QT adyuvante sin incluir terapias biológicas						
Esquema basado en antraciclinas	23	24	23	8	17	95
	25,3%	18,3%	34,3%	21,6%	25,4%	24,2%
Esquema basado en taxanos	4	1	6	5	1	17
	4,4%	0,8%	9,0%	13,5%	1,5%	4,3%
Esquema basado en antraciclinas y taxanos	30	31	19	13	20	113
	33,0%	23,7%	28,4%	35,1%	29,9%	28,8%
Esquema basado en taxanos y derivados del platino	21	30	6	4	14	75
	23,1%	22,9%	9,0%	10,8%	20,9%	19,1%
Otros esquemas	13	45	13	7	15	93
	14,3%	34,4%	19,4%	18,9%	22,4%	23,7%
Total	91	131	67	37	67	393
Terapias biológicas						
Trastuzumab	2*	0	30	23	0	55
	33,3%	0,0%	90,9%	100,0%	0,0%	84,6%
Otros fármacos en monoterapia (Pertuzumab, Bevacizumab, etc...)	4	2	1	0	0	7
	66,7%	66,7%	3,0%	0,0%	0,0%	10,8%
Combinaciones de fármacos	0	1	2	0	0	3
	0,0%	33,3%	6,1%	0,0%	0,0%	4,6%
Total	6	3	33	23	0	65
<i>*Los dos casos de tumores 'Luminal A-like' tratados con trastuzumab eran tumores bilaterales con contralateral positivo para HER2</i>						

Tabla 17: Tratamientos adyuvantes sistémicos administrados tras la cirugía

El 15,3% de estas mujeres (65/424) recibieron terapias biológicas, siendo la más frecuente la terapia anti-HER2 con trastuzumab (84,6%; 55/65). El número de ciclos de QT adyuvante osciló entre 1 y 16; si bien lo más frecuente fue recibir 6 (41,3%; 162/392), 8 (25,3%; 99/392) ó 6 ciclos (23,0%; 90/392).

4.2.4.2.2. HORMONOTERAPIA

La **hormonoterapia** fue pautada en más de tres cuartas partes de los casos (76,2%; 642/842).

El fármaco que con mayor frecuencia se prescribió como **primera línea de hormonoterapia** fue el tamoxifeno (55,3%; 355/642), asociado o no a análogos de la GnRH (Tabla 18). Se cambió a otro tipo de hormonoterapia a lo largo del seguimiento en un 18,8% de los casos (121/642). Los fármacos que con mayor frecuencia se emplearon como **segunda línea de hormonoterapia** fueron los inhibidores de la aromatasa (91,8%; 111/121).

PRIMERA LÍNEA HT		SEGUNDA LÍNEA HT	
Tamoxifeno	55,3%(355/642)	Tamoxifeno	8,2% (10/121)
<i>Asociado análogos</i>	<i>2,3%(15/642)</i>	<i>Asociado análogos</i>	<i>0,8%(1/121)</i>
Anastrozol	18,8%(120/642)	Anastrozol	23,1%(28/121)
Letrozol	24,7%(158/642)	Letrozol	57,0%(69/121)
Exemestano	1,1%(7/642)	Exemestano	11,6%(14/121)

Tabla 18: Tratamientos de hormonoterapia de primera y segunda línea

Los años de **duración del tratamiento hormonal** pudieron ser recogidos en la mayoría de los casos (98,1%; 630/642). Se representan en la Figura 16. La media

fueron 5,4 años. Un 7,6% (48/630) de las mujeres mantuvieron el tratamiento durante un periodo de tiempo inferior a 5 años. El 66,8%(421/630) de las mujeres interrumpieron el tratamiento tras finalizar 5 años. El 25,5% (161/630) realizaron extensión de la quimioterapia por un periodo superior a 5 años. Al cierre del estudio, muchas mujeres continuaban con tratamientos hormonales de extensión.

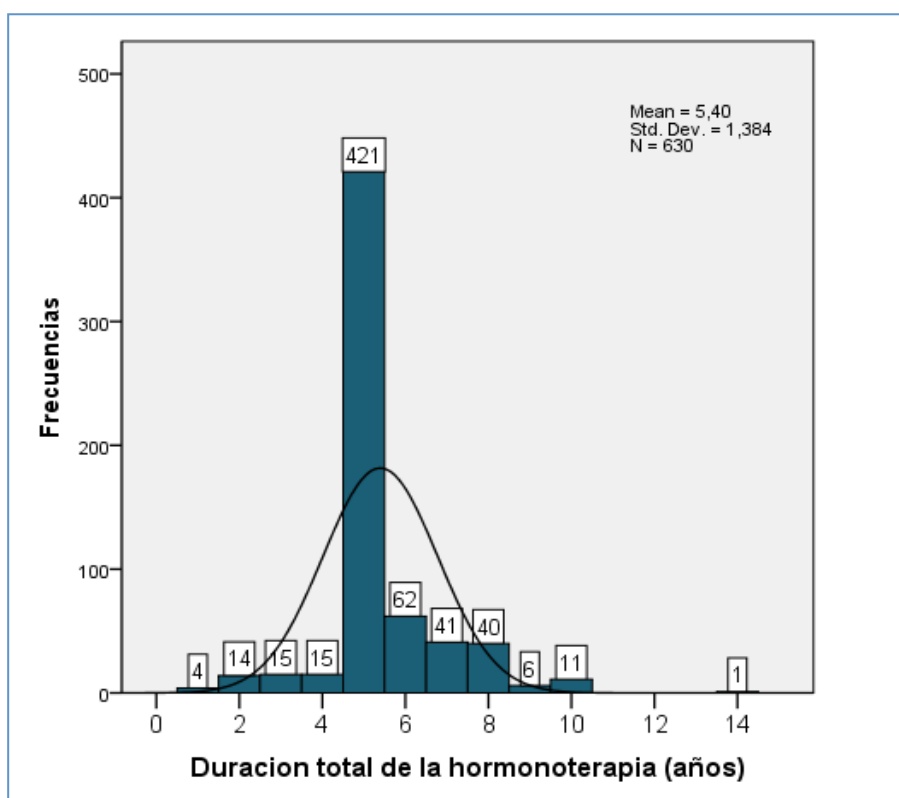


Figura 16: Duración de la hormonoterapia al cierre del estudio

4.2.5. DATOS DEL SEGUIMIENTO

La proporción de **pérdidas de seguimiento** en la muestra del estudio, definidas como aquellos casos en el que el último seguimiento disponible era anterior al 01/01/2016, fue del 1,2% (10/842). Cabe recordar que la pérdida de seguimiento que se produjo con anterioridad a 24 meses tras la fecha de la cirugía fue considerado un criterio de exclusión, y que por este motivo fueron excluidos otros

9 sujetos del estudio. En aquellos sujetos con seguimientos perdidos que sí se incluyeron para el estudio (n=10), la mediana del seguimiento fue de 68,5 meses (5,7 años), con un mínimo de 26,5 meses y un máximo de 149,3 meses.

En el conjunto de la muestra (n=842 tumores) la **mediana de seguimiento** fue de 106,4 meses (8,86 años), con un mínimo de 2,13 meses (65 días) y un máximo de 204,5 meses (17,04 años). La distribución del seguimiento total realizado a los sujetos del estudio se representa en la Figura 17, presentando una distribución centrada y ligeramente aplanada (índice de asimetría 0,257; índice de curtosis - 0,677), con una llamativa disrupción en el número de sujetos con seguimientos inmediatamente superiores a 4000 días, probablemente secundaria al escaso número de casos registrados en 2004 y 2005.

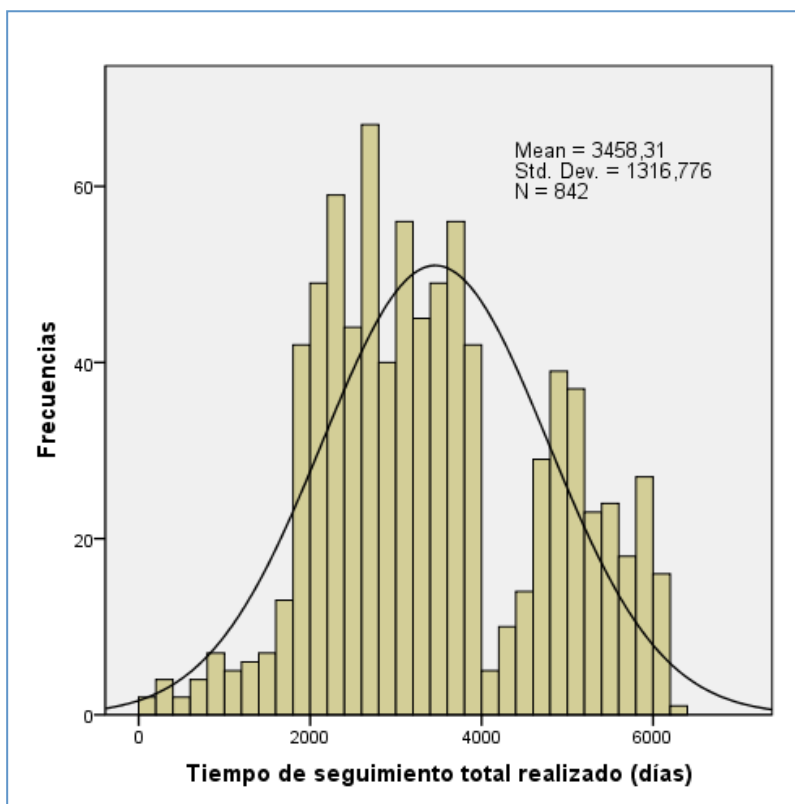


Figura 17: Seguimiento total realizado a los casos del estudio

A lo largo del seguimiento se produjo el evento resultado principal “**RLR**” en el 6,7% de los casos (56/842).

Otros eventos resultado se detallan en la Tabla 19.

EVENTOS DEL SEGUIMIENTO	%(n)
Recidiva locorregional	6,7% (56/842)
<i>Recidiva local</i>	5,3% (45/842)
<i>Recidiva regional</i>	2,1% (18/842)
Metástasis a distancia	7,0% (59/842)
Cualquier tipo de recidiva (local/regional/a distancia)	11,5% (97/842)
Diagnóstico o progresión de otros tumores	7,8% (64/819)
Muerte	13,7% (112/819)
<i>Muerte por cáncer de mama o sus tratamientos</i>	5,6% (46/819)

Tabla 19: Recaídas y fallecimientos acaecidos durante el seguimiento

El 69,6% (39/56) de las RLR recidivaron únicamente a nivel mamario. Las asociaciones de recaídas al tiempo de la RLR se describen en la Tabla 20.

El estado al término del seguimiento para los distintos eventos del seguimiento y los tiempos de aparición de estos eventos vienen reflejados en la Figura 18. En conjunto, el evento más precoz fue la metástasis a distancia, con una mediana de aparición de 44 meses, seguida de la recidiva local, con una mediana de aparición de 47 meses.

Lugar de aparición de la RLR	N	%
RL aislada	39/56	69,6%
RR aislada	3/56	5,4%
RL y RR sin metástasis a distancia	2/56	3,6%
RL asociada o tras metástasis a distancia	2/56	3,6%
RR asociada o tras metástasis a distancia	11/56	19,7%
RL, RR y metástasis a distancia simultáneas	2/56	3,6%

Tabla 20: Lugares de recaída en el momento del diagnóstico de recaída locorregional (RLR). RL: Recaída local. RR: Recaída regional.

En un 7,8% (64/819) de los sujetos incluidos en el estudio se produjo el **diagnóstico o la progresión de otros procesos oncológicos de origen extramamario**. Esto sucedió en el 23,1% (9/39) de mujeres con diagnósticos previos de otros cánceres y en el 7,1% (55/780) de las mujeres sin diagnósticos previos de otros tumores.

En las 112 **muertes** sucedidas a lo largo del seguimiento, la causa fue el cáncer de mama en 45 casos (40,2%), y la toxicidad del tratamiento en 1 caso. El 22,3% (22/112) de las mujeres que fallecieron lo hicieron con datos de progresión tumoral atribuida a otros procesos oncológicos.

La muerte sobrevino con mayor frecuencia en las mujeres con diagnóstico previo de cáncer en otras localizaciones, si bien esto no alcanzó significación estadística (22,0% frente a 12,6%; p=0,086).

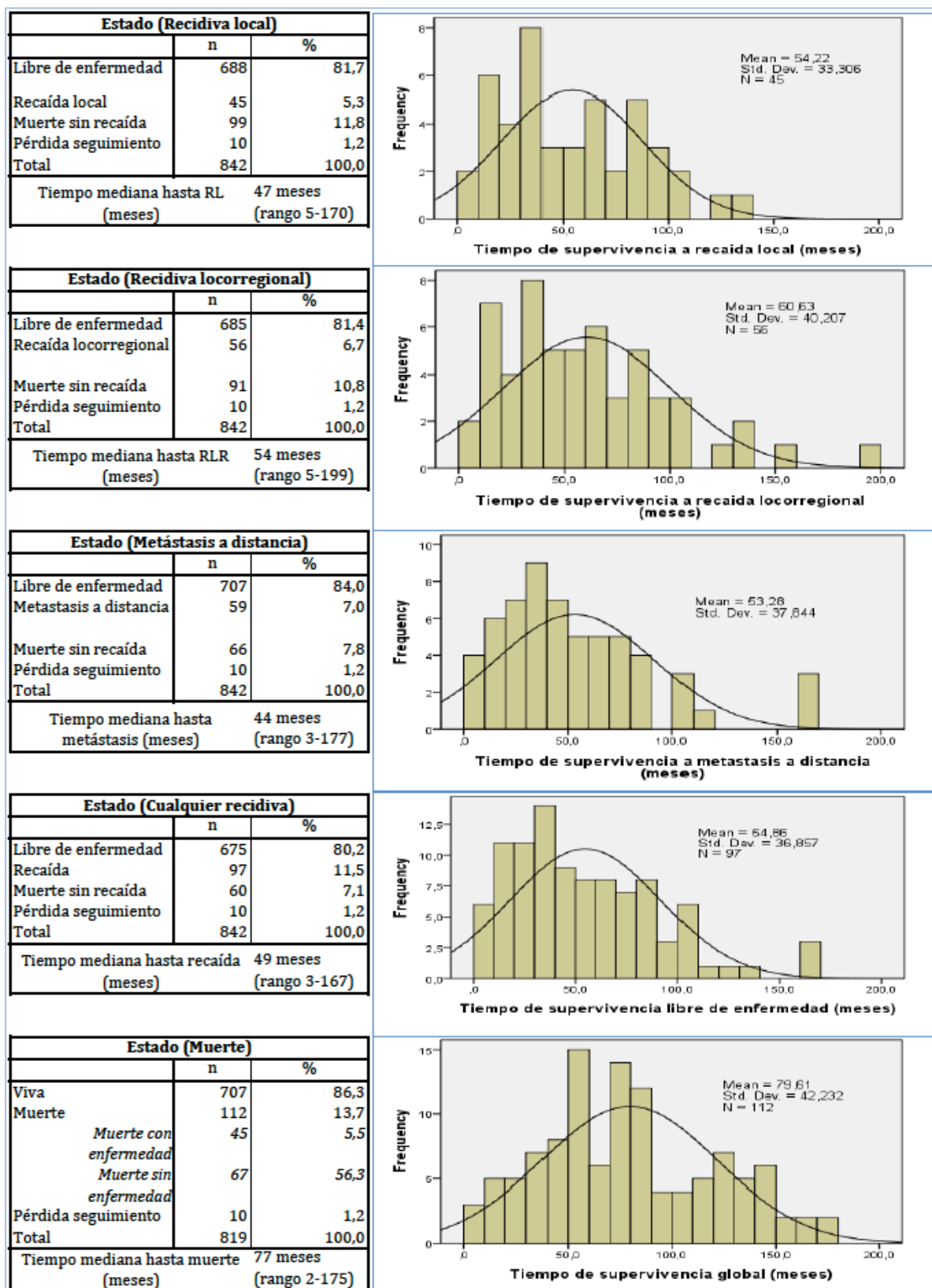


Figura 18: Resúmenes de casos con aparición de algún evento durante el seguimiento (RL, RLR, MTS, cualquier recidiva, muerte). En las gráficas de la derecha se muestra n los histogramas con el momento de aparición del evento en cuestión.

Sin embargo, comparando el grupo de mujeres que desarrolló otro tumor extramamario antes o después del tumor de mama con aquellas que no desarrollaron otros tumores, la mortalidad fue muy superior en el primer grupo (36,5% frente a 10,3%; $p < 0,001$).

El desarrollo de tumores en la mama contralateral, no contemplado como recidiva, sino como segundo tumor mamario, ha sido descrito para toda la muestra con anterioridad, por lo que no se describe en el presente epígrafe.

4.3. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA AFECTACIÓN O NO DEL MARGEN FINAL

4.3.1. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS COHORTES “MÁRGENES LIBRES” Y “MÁRGENES AFECTADOS”

En la población del estudio, 47 tumores (5,6%) tuvieron un margen afectado tras las sucesivas ampliaciones . Se compararon estos casos con aquellos que tuvieron márgenes libres.

Con un nivel de significación estadística del 95%, se detectaron **diferencias** entre ambos grupos en la proporción de pacientes con tumores HER2 positivos (20% frente a 33%; $p=0,04$), en el tamaño medio tumoral (14,6 frente a 19,2mm; $p=0,006$) y en la proporción de casos tratados con RT (95,6% frente a 83%; $p<0,001$).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en **otras variables pronósticas** de recaída local. Determinadas características (status premenopáusico; no recibir radioterapia, tamaño y volumen tumoral) fueron más favorables en la cohorte de márgenes libres, sin llegar a alcanzar significación estadística.

Sin embargo, la cohorte con márgenes afectados se trató con más frecuencia con hormonoterapia.

La comparación de la distribución de las distintas potenciales variables de confusión en las dos cohortes se detalla en la Tabla 21.

Variables de confusión	Márgenes libres	Márgenes afectados	P
VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS			
Antecedentes familiares	31,8%(252/792)	34,0%(16/47)	0,751
Partos previos	76,2%(575/755)	81,0%(34/42)	0,476
Lactancia materna	66%(408/618)	77,1%(27/35)	0,175
Status premenopáusico	26,9%(214/795)	37,0%(17/46)	0,072
Edad al diagnóstico (años)	57,7 (SD 12,2)	56,8 (SD 15,7)	0,624
Resonancia previa	46,9%(372/794)	34,0%(16/47)	0,087
Cirugía como biopsia escisional	42,8%(340/795)	55,3%(26/47)	0,092
Diámetro radiológico (mm)	18,6 (SD 10,2)	20,2 (SD 10,6)	0,408
Multifocalidad histológica	3,9% (31/788)	8,7% (4/46)	0,117
VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS			
Volumen de la pieza (cc)	63,3 (SD 49,7)	65,3 (SD 55,7)	0,791
Peso de la pieza (g)	59,1 (SD 41,7)	58,9 (SD 43,8)	0,978
Diámetro máximo tumor (mm)	14,6 (SD 7,8)	19,2 (SD 10,8)	0,006
Volumen del tumor (cc)	1,75 (SD 3,47)	3,27 (SD 5,7)	0,153
Carcinoma in situ (Tis, T1mi)	10,3% (82/795)	19,1% (9/47)	0,058
Invasión linfovascular	17,6% (93/528)	17,9% (7/39)	0,958
Componente intraductal extenso	22,4% (98/438)	29,2% (7/24)	0,439
Alto grado nuclear (G3)	23,5%(186/792)	29,8%(14/47)	0,325
R. de estrógenos positivos	80,4%(616/766)	86,0%(37/43)	0,363
R. de progesterona positivos	71,2%(544/764)	78,6%(33/42)	0,303

Sobre-expresión de HER2	20,1%(152/755)	33,3%(14/42)	0,040
Ki67 elevado(>=15%)	41,7%(311/746)	53,7%(22/41)	0,131
Afectación ganglionar	21,2%(168/793)	25,5%(12/47)	0,480
Ampliación márgenes intraoperatoria	28,6%(226/791)	14,9%(7/47)	0,042
Re-escisiones	17,5%(119/794)	14,9%(7/47)	0,646
TRATAMIENTOS ADYUVANTES			
Radioterapia	95,6%(760/795)	83%(39/47)	<0,001
Dosis total RT sobre el lecho (Gy)	60,9 (SD 5,9)	60,6 (SD 7,8)	0,754
QT neoadyuvante	6,9% (55/795)	2,1% (1/47)	0,163
QT adyuvante	50,3%(400/795)	51,1%(24/47)	0,92
Terapias biológicas	7,8%(62/795)	6,4%(3/47)	0,500
Hormonoterapia	75,9%(603/795)	83,0%(39/47)	0,27
Duración hormonoterapia (años)	5,4 (SD 1,38)	5,5 (SD 1,5)	0,758

Tabla 21: Diferencias entre las cohortes de márgenes afectados y márgenes libres (Estadísticos: Chi cuadrado de Pearson, Test de Fisher, T de Student).

En la cohorte con márgenes afectados la cirugía se realizó como biopsia escisional con más frecuencia; menos casos se estudiaron preoperatoriamente con resonancia magnética de mama; se realizaron ampliaciones de márgenes intraoperatorias con menos frecuencia; y hubo una mayor proporción de casos con carcinoma in situ (pTis/pT1mi).

La mayoría de los casos de la cohorte con márgenes afectados se concentraron en los primeros años del estudio, como se desprende de la Figura 19.

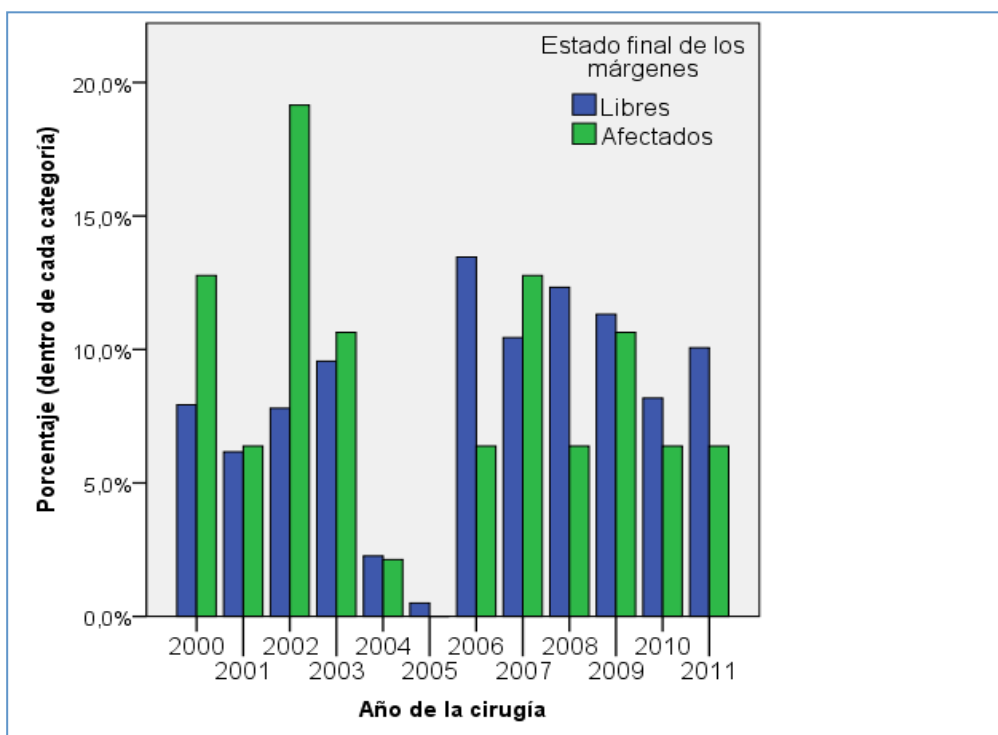


Figura 19: Proporción de casos dentro de cada cohorte (márgenes libres/afectados) según el año de la cirugía

4.3.2. RECIDIVA LOCORREGIONAL Y MÁRGENES AFECTADOS

La proporción de casos con RLR fue superior en el grupo con márgenes afectados que en el grupo con márgenes libres (25,5%; 12/47, frente a 5,5%; 44/795; $p < 0,001$).

4.3.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

La proporción de casos con RLR fue del 25,5% (12/47) en el grupo de márgenes afectados y del 5,5% (44/795) en el grupo con márgenes libres. La función de supervivencia para ambos grupos se representa gráficamente en la Figura 20.

Se detectaron diferencias entre ambas curvas de Kaplan-Meier mediante los métodos del LogRank test ($p < 0,001$), Breslow ($p < 0,001$) y Tarone-Ware ($p < 0,001$).

La mediana de supervivencia para RLR en las mujeres con márgenes afectados fue

de 199,4 meses; en las mujeres con márgenes afectados no se alcanzó. La razón de riesgos o *hazard ratio* (HR) fue de 4,81 (IC 95% 2,54 a 9,12).

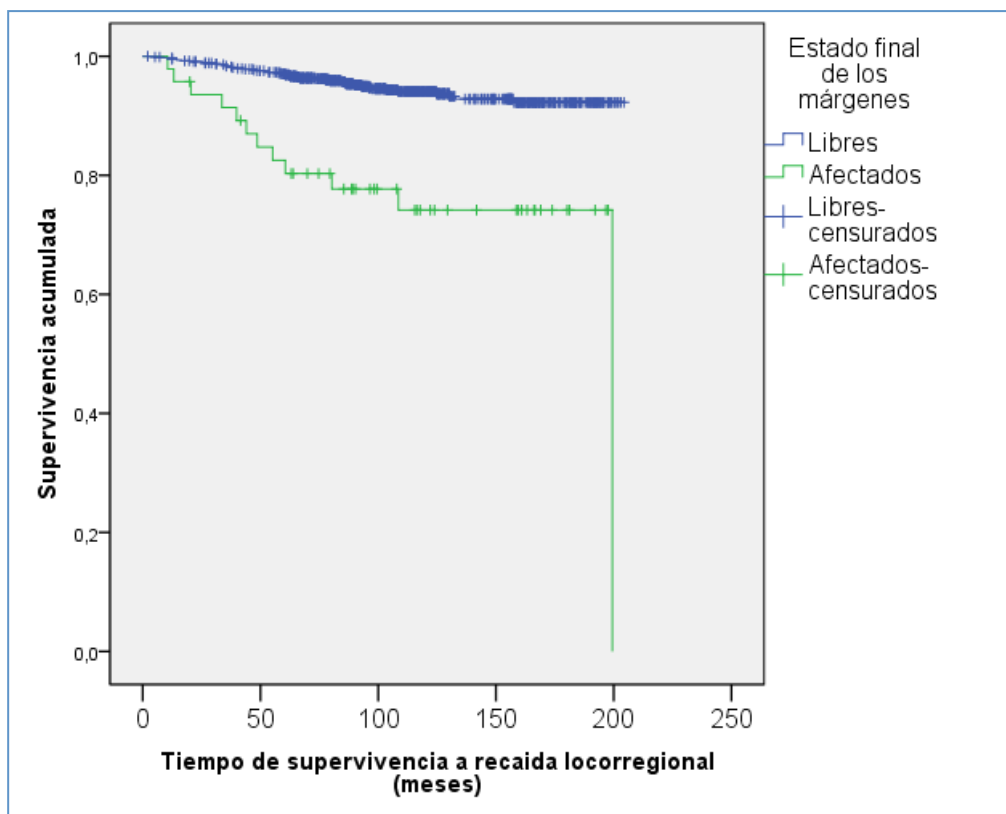


Figura 20: Función de supervivencia. Relación entre riesgo de recidiva locorregional y márgenes libres o afectados.

Otros factores pronósticos se asociaron significativamente con un mayor o menor riesgo de RLR en el análisis univariante (Tabla 22).

Relación de diversos factores con la aparición de RLR		
Factores de riesgo	HR	IC 95%
Márgenes afectados	4,810	2,53-9,12
Extensión del margen afectado	1,968	1,39-2,79
<i>Afectación focal</i>	4,627	2,25-9,51
<i>Afectación extensa</i>	4,955	1,20-20,47
Carcinoma ductal in situ	3,754	2,12-6,65

Resultados

Sobreexpresión de HER2	3,071	1,75-5,40
Alto grado nuclear (G3)	2,109	1,22-3,63
Invasión linfovascular	2,051	1,04-4,03
Volumen del tumor (cc)	1,054	1,00-1,11
Diámetro mayor del tumor (mm)	1,030	1,00-1,06
Fenotipo inmunohistoquímico		
<i>“Luminal B-like” (HER2 positivo)</i>	4,328	1,74-10,76
<i>“HER2 positivo (no luminal)”</i>	5,695	2,11-15,37
Factores protectores	HR	IC 95%
Edad	0,978	0,96-1,00
Radioterapia	0,166	0,09-0,32
Sobreimpresión RT del lecho (“Boost”)	0,216	0,12-0,39
Hormonoterapia	0,402	0,24-0,68
Receptores estrogénicos positivos	0,546	0,30-1,00
Duración de hormonoterapia (años)	0,814	0,74-0,90
Distancia al margen (mm)	0,773	0,68-0,89
Factores sin relación estadísticamente significativa	HR	IC 95%
Ki67 alto (>=15%)	1,652	0,93-2,93
Afectación axilar	1,238	0,67-2,27
Cirugía como biopsia escisional	1,214	0,70-2,09
Componente intraductal extenso (>25%)	1,213	0,58-2,52
Quimioterapia	1,001	0,59-1,69
Resonancia magnética previa	0,797	0,45-1,41
Receptores de progesterona positivos	0,588	0,33-1,04
Volumen de la pieza inicial (cc)	0,997	0,99-1,00

Tabla 22: Relación de diversos factores con el riesgo de recidiva locorregional (RLR). Los factores de riesgo y los factores protectores alcanzaron significación estadística mediante la prueba de Mantel-Haenszel (LogRank).

La variable “sustitutos subrogados del subtipo intrínseco” resultó estadísticamente asociada con el riesgo de RLR en el análisis univariante, a expensas de un riesgo incrementado en los subtipos con sobre-expresión de HER2 (“Luminal B-like - HER2 positivo” y “HER2 positivo - no luminal”; $p < 0,001$).

Las curvas de supervivencia para algunas de las covariables arriba indicadas se representan en las Figura 21 y 22.

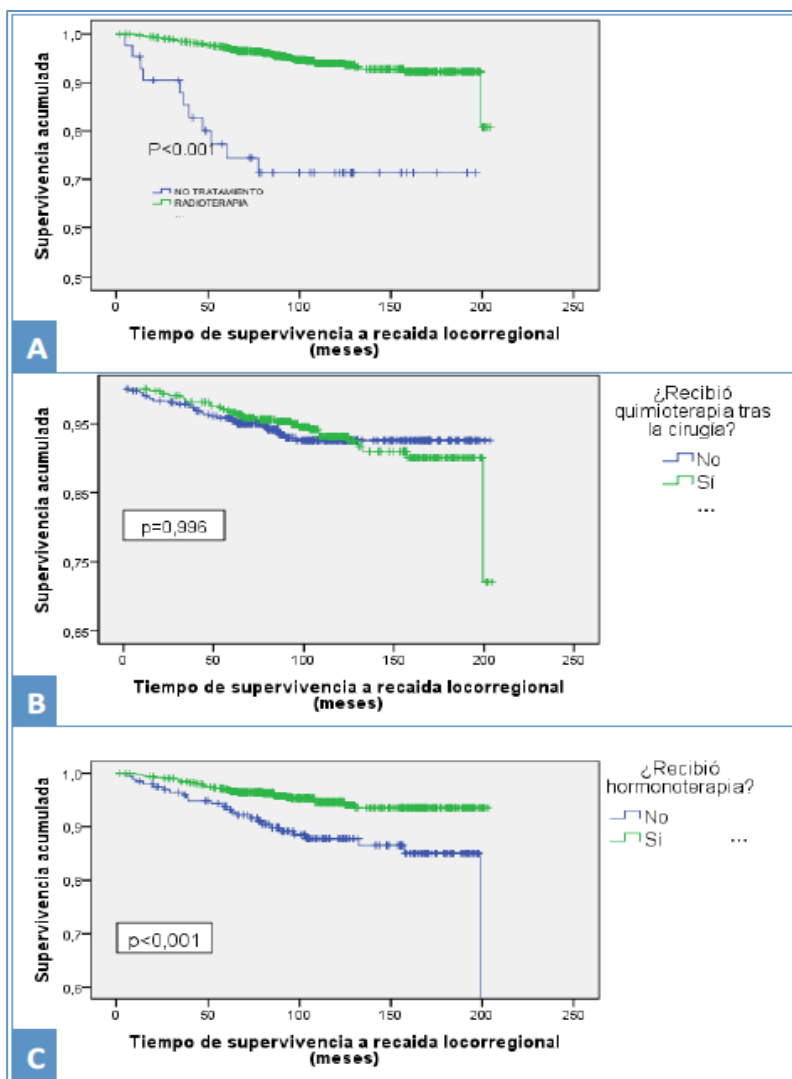


Figura 21: Funciones de supervivencia para recidiva locorregional de los principales tratamientos adyuvantes:

A)Radioterapia. B)Quimioterapia. C)Hormonoterapia.

Resultados

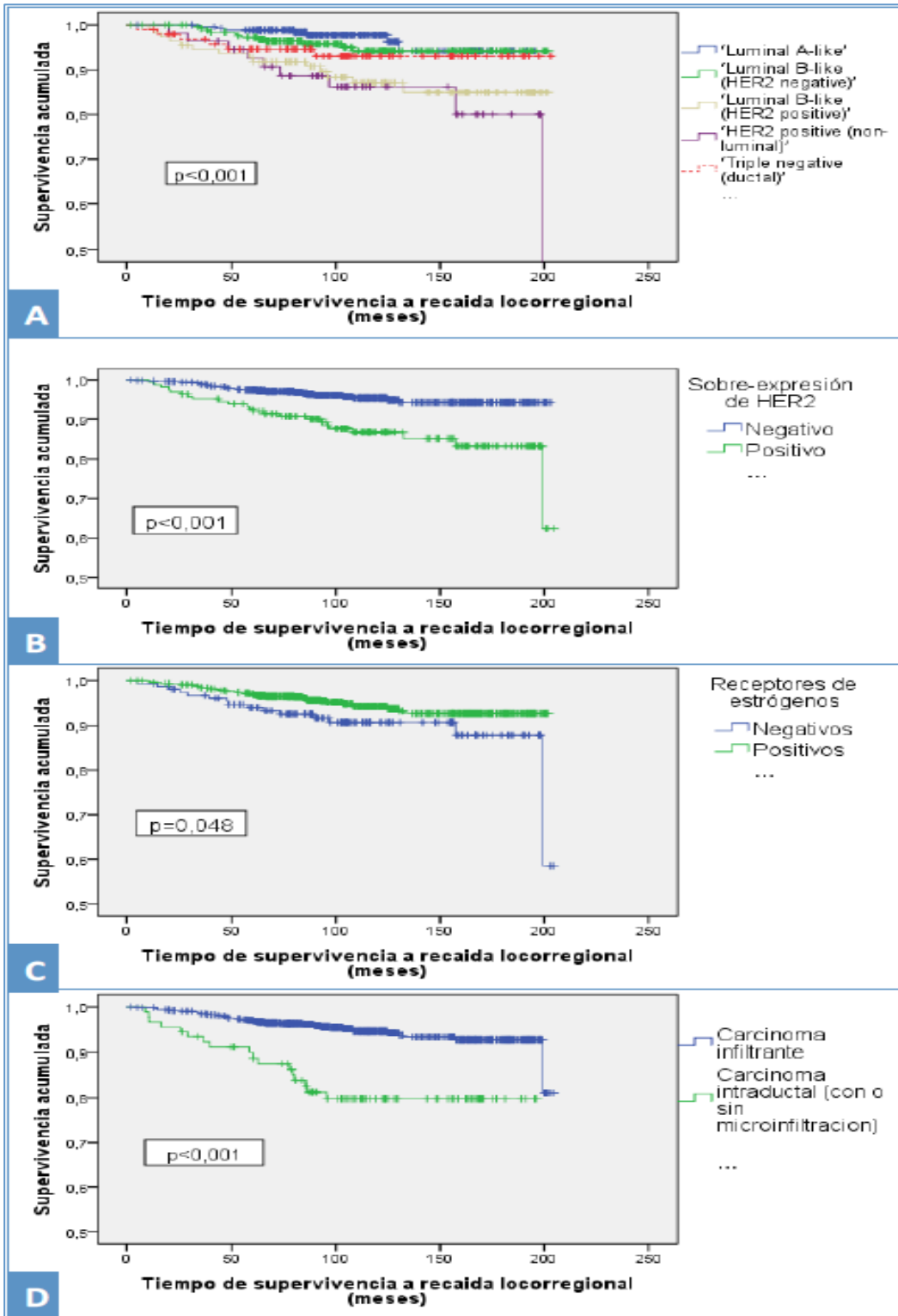


Figura 22: Funciones de supervivencia para recidiva locorregional de los principales parámetros histológicos e inmunohistoquímicos: A) Sustitutos del fenotipo molecular (St Gallen 2015). B) Sobre-expresión de HER2. C) Receptores de estrógenos. D) Carcinoma ductal in situ.

4.3.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el **estudio multivariante**, se consideraron como candidatas las variables de confusión que habían resultado significativas en el estudio univariante.

4.3.2.2.1. COLINEALIDAD

Se estudió la **colinealidad** entre estas variables, considerando que existía ésta cuando el índice de tolerancia fuese inferior a 0,1 y/o el factor de inflación de la varianza (VIF) superior a 10:

- Las variables “Duración total de la hormonoterapia (años)” y “Hormonoterapia (si/no)” presentaron una fuerte correlación ($R=0,89$). Analizando únicamente estas dos variables se obtuvo un índice de tolerancia de 0,22 y un factor de inflación de la varianza (VIF) de 4,65. Pese a no cumplir las condiciones preestablecidas de colinealidad, al término del estudio el tratamiento hormonal no se había finalizado aún en algunas mujeres, por lo que se decidió prescindir de la variable “Duración total de la hormonoterapia (años)”. Otra razón para excluirla fue la posibilidad de que la aparición de RLR hubiese modificado el tratamiento hormonal, sesgando los resultados del análisis multivariante.
- Las variables “Status de los márgenes (afectados/libres)” y “Extensión del margen afectado (libres-focal-moderada-afectada)” presentaron cierto grado de colinealidad (índice de tolerancia=0,22; VIF=4,06) y una correlación fuerte ($R=0,87$). Se decidió excluir la extensión del margen afectado por el escaso número de casos en las categorías “moderada” ($n=2$) y “extensa” ($n=9$).

- Las variables “Radioterapia” y “Boost (sí/no)” presentaron también una fuerte correlación ($R=0,74$). Se incluyeron ambas variables en el modelo, por no vulnerar las condiciones de colinealidad (Tolerancia=0,45; VIF=2,18).
- Pese a la correlación entre “Hormonoterapia (HT)” y “Receptores de estrógenos positivos” ($R=0,72$) se incluyeron ambas variables en el modelo, por no vulnerar las condiciones de colinealidad (Tolerancia=0,48; VIF=2,07)
- Dada la correlación existente entre volumen y diámetro mayor del tumor ($R=0,67$) se decidió incluir únicamente este último parámetro, por estar registrado el volumen en una baja proporción de casos; pese a que no se cumplía el supuesto de colinealidad (Tolerancia=0,55; VIF=1,81).
- Asimismo, dada la fuerte asociación de la sobreexpresión de HER2 con el riesgo de RLR y el hecho de que los fenotipos moleculares en los que se observó un incremento del riesgo en la muestra eran los que sobreexpresaban HER2, se decidió excluir la variable categórica “sustitutos subrogados del subtipo intrínseco”.

4.3.2.2.2.

ANÁLISIS DE VARIABLES DE CONFUSIÓN

Tras descartar las variables indicadas, se crearon tres modelos de regresión de riesgos proporcionales, mediante un método de inclusión por pasos (*Forward stepwise*):

1. En el **primer modelo** resultante la afectación del margen se mantuvo fuertemente asociada a la aparición de RLR. Las variables de confusión que mantuvieron HR estadísticamente significativos se resumen en la Tabla 23. No obstante, en este primer modelo se excluyó hasta un 37,1% de casos de la muestra (312/842) por tener valores perdidos. Esta pérdida en el número de casos se produjo sobre todo a expensas de la variable “invasión linfovascular”.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE	HR	IC 95%
Márgenes afectados	4,695	2,31-9,55
Hormonoterapia	0,497	0,26-0,97
Radioterapia	0,044	0,01-0,14
Alto grado nuclear (G3)	2,309	1,17-4,57
Edad al diagnóstico	0,953	0,93-0,98
<i>Variables no significativas en regresión de Cox (método “forward step”):</i>		
<i>Diámetro mayor del tumor; receptores de estrógenos positivos; sobreexpresión de HER2; carcinoma in situ; invasión linfovascular, sobreimpresión RT del lecho (“Boost”).</i>		

Tabla 23: Efecto de la afectación de los márgenes sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión (primer modelo). Regresión de Cox incluyendo las variables significativas en el análisis univariante.

2. Para paliar el elevado número de pérdidas por los valores perdidos se realizó un **segundo modelo** sin incluir la variable “invasión linfovascular”. La proporción de pérdidas bajó al 8,4% (71/842). Los resultados del modelo se resumen en la Tabla 24.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE	HR	IC 95%
Márgenes afectados	5,694	2,94-11,05
Alto grado nuclear (G3)	2,423	1,33-4,42
Edad	0,968	0,95-0,99
Sobreexpresión de HER2	2,036	1,12-3,70
Sobreimpresión RT del lecho ("Boost")	0,164	0,08-0,34
<i>Variables no significativas en regresión de Cox (método "forward step"): RE positivos, RT, diámetro mayor del tumor; HT; CDIS.</i>		

Tabla 24: Efecto de la afectación de los márgenes sobre el RLR en presencia de factores de confusión (segundo modelo). Regresión de Cox incluyendo las variables significativas en el análisis univariante, excepto "invasión linfovascular".

3. Para poder realizar el análisis en todos los casos, se realizó un **tercer modelo** manteniendo únicamente las variables "márgenes afectados", "edad", "carcinoma in situ", "radioterapia" y "hormonoterapia". Los resultados se resumen en la Tabla 25.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE	HR	IC 95%
Márgenes afectados	3,718	1,95-7,08
Radioterapia	0,197	0,09-0,43
Carcinoma in situ	2,135	1,11-4,12
Edad	0,971	0,95-0,99
<i>Variables no significativas en regresión de Cox (método "forward step"): HT</i>		

Tabla 25: Efecto de la afectación de los márgenes sobre el RLR en presencia de factores de confusión (tercer modelo). Regresión de Cox incluyendo únicamente las variables significativas en el análisis univariante con todos los casos recogidos.

Para valorar la posible **interacción** del estado de los márgenes con el resto de variables incluidas se realizó un proceso secuencial en cada uno de los tres modelos anteriores. La primera etapa consistió en elaborar el modelo máximo con todas las interacciones de la variable márgenes. En la segunda etapa se analizaron mediante una prueba de significación (*chunk test*) todas las interacciones de primer orden de la variable márgenes. Por último se evaluaron estas interacciones en presencia de los términos de confusión para establecer el mejor modelo reducido, considerando que el ajuste es necesario para corregir el sesgo de confusión si el cambio entre el efecto ajustado (HRa) y sin ajustar (HR) es superior al 10%.

Como se observa en la Tabla 26, **tener un margen afectado en un tumor de alto grado (G3) o en presencia de sobreexpresión de HER2 incrementó significativamente el riesgo de RLR.**

Sin embargo, resulta más difícil de interpretar la interacción observada entre los casos con márgenes afectados y haber recibido hormonoterapia. Analizando los datos de la muestra, la mayoría de las RLR que se produjeron en los tumores que finalmente tuvieron un margen afectado se produjeron en el grupo que recibió hormonoterapia (28,2% frente a 12,5%), si bien el grupo que no recibió hormonoterapia era muy pequeño (n=8). De ser real esta interacción, lo lógico sería que la hormonoterapia disminuyese el riesgo de RLR también en el grupo de márgenes afectados, al igual que lo hace en la muestra total, y no al contrario, como sucede.

PRIMER MODELO		
VARIABLES DEL MODELO	INTERACCIONES SIGNIFICATIVAS	HAZARD RATIO DE TENER UN MARGEN AFECTADO
Márgenes, RT, Boost, CDIS, HT, invasión linfovascular,	Márgenes*HT	Sí HT: HR de márgenes=8,74 No HT: HR de márgenes=0,65
HER2NEU, diámetro del tumor, RE positivos, G3, edad	Márgenes*G3	G3: HR de márgenes=7,35 No G3:HR de márgenes=3,35
	Márgenes*HER2	HER2(+): HR de márgenes=3,24 HER2(-): HR de márgenes=6,67
SEGUNDO MODELO		
VARIABLES DEL MODELO	INTERACCIONES SIGNIFICATIVAS	HAZARD RATIO DE TENER UN MARGEN AFECTADO
Márgenes, RT, Boost, CDIS, HT, HER2NEU, diámetro del tumor, RE positivos, G3, edad	Márgenes*HT	Sí HT: HR de márgenes=8,77 No HT: HR de márgenes=0,99
	Márgenes*G3	G3: HR de márgenes=7,37 No G3:HR de márgenes=4,42
	Márgenes*HER2	HER2(+): HR de márgenes=8,39 HER2(-): HR de márgenes=3,34
TERCER MODELO		
VARIABLES DEL MODELO	INTERACCIONES SIGNIFICATIVAS	HR DE TENER UN MARGEN AFECTADO
Márgenes, RT, CDIS, HT, edad	Márgenes*HT	Sí HT: HR de márgenes=7,97 No HT: HR de márgenes=0,53

Tabla 26: Evaluación de la interacción de márgenes afectados con otras covariables sobre el riesgo de RLR.

Probablemente el origen de la interacción observada esté en el pequeño tamaño muestral del grupo con márgenes afectados que no recibió hormonoterapia. No parece probable que la interacción observada sea válida externamente, pero alcanzó significación estadística en el análisis multivariante (Tabla 27).

Recidiva locorregional en función del status del margen y del tratamiento con hormonoterapia			
	Márgenes libres	Márgenes afectados	Total
Sí recibió hormonoterapia	3,3% (20/604)	28,2% (11/39)	4,8% (31/642)
No recibió hormonoterapia	12,6% (24/191)	12,5% (1/8)	12,6% (25/199)
Total	5,5% (44/795)	25,5% (12/47)	842

Tabla 27: RLR en función del status del margen y del tratamiento con hormonoterapia.

4.3.2.2.4.

ELABORACIÓN DE UN MODELO CON FINES PREDICTIVOS

Para elaborar un modelo con fines predictivos se eligió el modelo con mayor poder de explicación utilizando como criterio el coeficiente de determinación (Atkinson, 1980) cuya estimación R^2 es igual al incremento relativo del logaritmo de la verosimilitud, corregido por el número p de parámetros estimados.

Debido a las objeciones teóricas a la hora de comprender la interacción entre “Hormonoterapia” y “Status de los márgenes” se decidió excluir esta interacción del desarrollo del modelo predictivo. Probablemente su inclusión, si bien

mejoraría el poder de explicación (R^2) del modelo, fuese cuestionable de cara a validar externamente el modelo.

Empleando como base las variables (todas) y las interacciones (únicamente las de primer orden significativas) del primer modelo de los apartados anteriores ($n=531$), el mejor modelo ($R^2=0,0950$) incluyó las variables “Márgenes afectados”, “Edad al diagnóstico”, “Carcinoma in situ”, “Radioterapia”, “Sobre-expresión de HER2”, “Sobreimpresión del lecho tumoral (Boost)”, “Receptores estrogénicos positivos” y “Alto grado nuclear (G3)”, así como la interacción de primer orden “Márgenes x G3”. No obstante, se decidió seleccionar un modelo más parsimonioso con un poder explicativo similar ($R^2=0,0946$), que incluía las variables “Márgenes afectados”, “Edad al diagnóstico”, “Hormonoterapia”, “Carcinoma in situ”, “Radioterapia”, “Sobre-expresión de HER2” y “Alto grado nuclear (G3)”, así como la interacción de primer orden “Márgenes x G3”:

$$H(t;X)=h_0(t) \times e^{(1,45 \times \text{Márgenes} - 0,14 \times \text{HT} + 0,72 \times \text{CDIS} + 0,57 \times \text{HER2} - 0,29 \times \text{Edad} - 1,47 \times \text{RT} + 0,65 \times \text{G3} + 0,73 \times \text{Márgenes} * \text{G3})}$$

Empleando como base las variables y las interacciones del segundo modelo ($n=771$), el mejor modelo ($R^2=0,0827$) incluyó las variables “Márgenes”, “Edad”, “Diámetro del tumor (mm)”, “Sobre-expresión de HER2”, “Alto grado nuclear (G3)” y “Administración de sobreimpresión sobre el lecho tumoral (Boost)”, y la interacción “Márgenes x HER2”.

$$H(t;X)=h_0(t) \times e^{(1,05 \times \text{Márgenes} - 0,04 \times \text{Edad} + 0,43 \times \text{CDIS} + 0,02 \times \text{Diámetro} + 0,88 \times \text{G3} - 1,98 \times \text{Boost} + 1,18 \times \text{Márgenes} \times \text{HER2})}$$

Empleando como base las variables del tercer modelo (n=842), el mejor modelo ($R^2=0,0539$) incluyó las variables “Márgenes”, “Carcinoma in situ”, “Edad al diagnóstico” y “Radioterapia.”

$$H(t;X)=h_0(t) \times e^{(1,31 \times \text{Márgenes} + 0,76 \times \text{CDIS} - 0,03 \times \text{Edad} - 1,63 \times \text{RT})}$$

En definitiva, el modelo con mayor capacidad de predicción fue el que se construyó a partir del primer modelo, en el que la variable tener un margen afectado y su interacción con el grado nuclear alto fueron, junto con la radioterapia, las variables explicativas principales. No obstante, los coeficientes de determinación fueron en general bajos para todos los modelos.

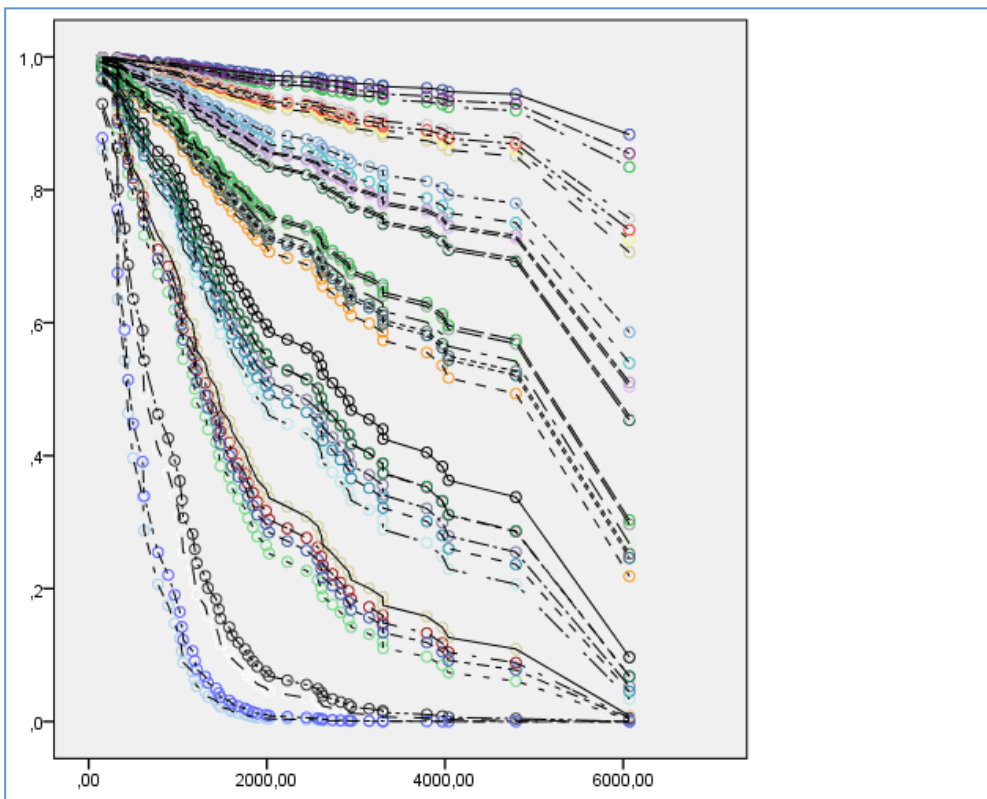


Figura 23: Predicción de la supervivencia a RLR en carcinoma infiltrante con cada uno de los posibles patrones de valores de las variables independientes binarias en el modelo predictivo seleccionado para una edad constante (Edad media de la cohorte).

Las curvas de supervivencia correspondientes a cada patrón de las 32 posibles combinaciones de carcinoma infiltrante de mama para una edad constante (tomando como tal la media de edad al diagnóstico, 57,6 años) en el modelo seleccionado anteriormente se representan en la Figura 23. El patrón con una curva de supervivencia más favorable corresponde a los casos de tumores con márgenes libres, grado nuclear bajo o intermedio (G1 y G2), sin sobre-expresión de HER2 a los cuales se administró hormonoterapia y radioterapia. El patrón con una curva más desfavorable corresponde a los casos de tumores con margen afectado, grado nuclear alto (G3), con sobre-expresión de HER2 a los cuales no se administró hormonoterapia ni radioterapia.

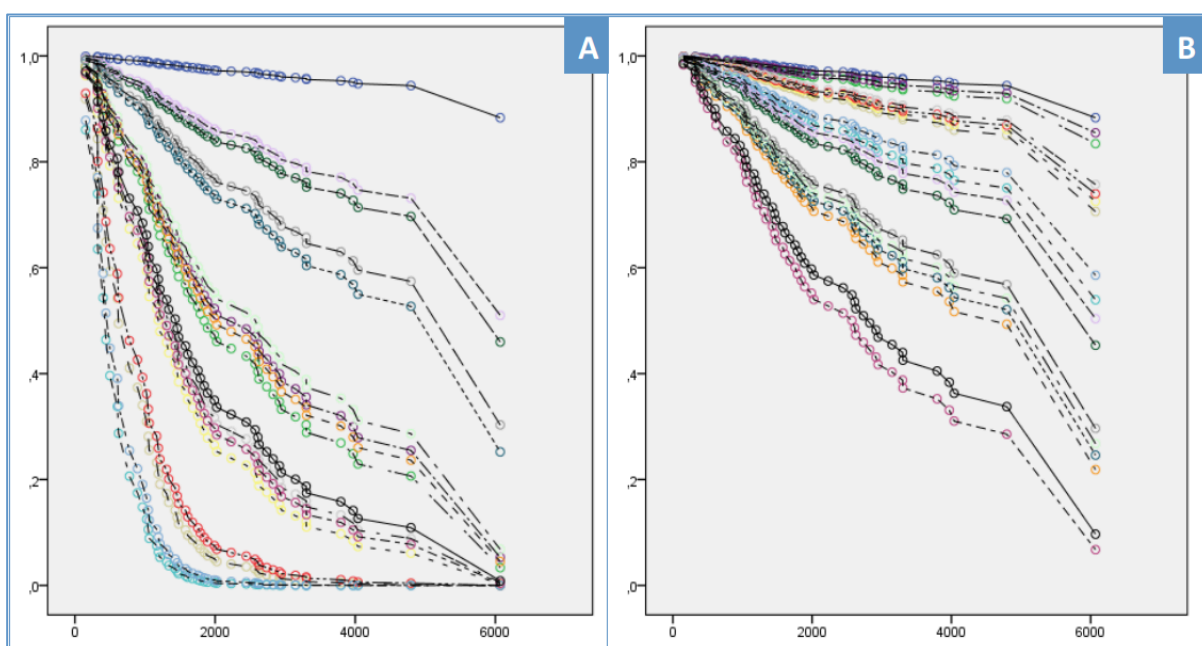


Figura 24: Curvas de supervivencia obtenidas mediante el modelo predictivo para una mujer con carcinoma infiltrante y una edad de 57,6 años en función de los posibles patrones de grado nuclear alto, sobreexpresión de HER2, radioterapia y hormonoterapia. A) Patrones para márgenes afectados. B) Patrones para márgenes libres.

Las curvas de supervivencia obtenidas con el modelo predictivo para una paciente con la edad media de la muestra y carcinoma infiltrante, con y sin márgenes

afectados, se representan en la Figura 24. Obsérvese cómo influye tener un margen afectado sobre la distribución de hipotéticos patrones de supervivencia.

4.3.2.2.5. COMPROBACIÓN DE LOS SUPUESTOS DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN

A. SUPUESTO DE RIESGOS PROPORCIONALES

Para comprobar el supuesto de proporcionalidad en el modelo, se estratificaron los sujetos de la muestra en función de la afectación del margen quirúrgico, se asignó a cada estrato “j” una función de referencia $h_{0j}(t)$ y se representó gráficamente el logaritmo de la función acumulada de riesgo estimada en cada estrato en función del tiempo. Las distancias verticales son aproximadamente constantes a lo largo del tiempo, como se comprueba en la Figura 25.

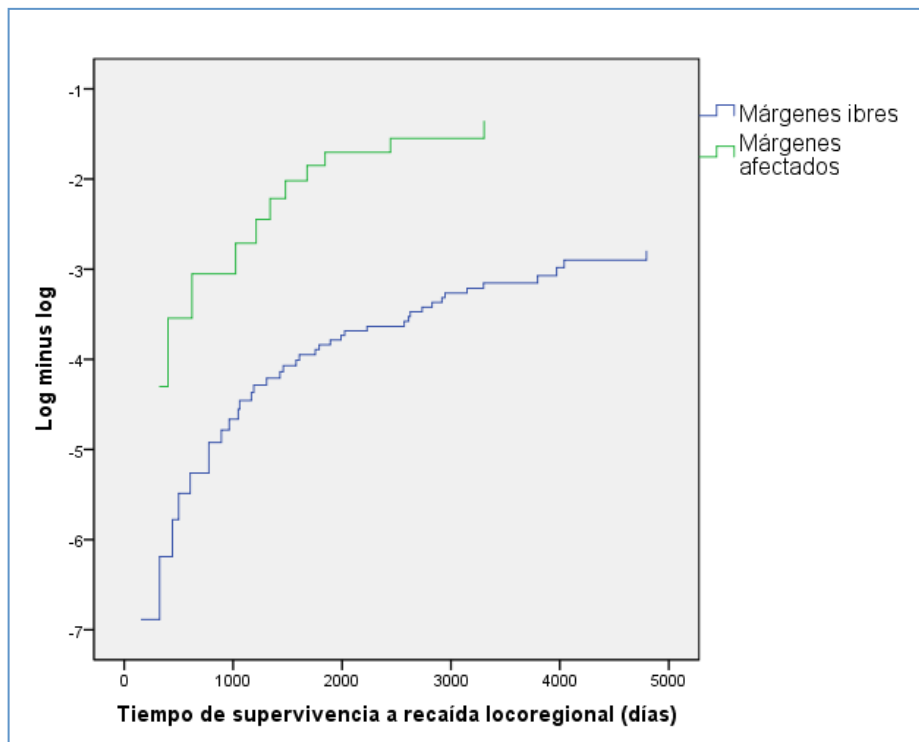


Figura 25: Representación gráfica del logaritmo de la función acumulada de riesgo para el modelo de Cox seleccionado, estratificado por la afectación de márgenes quirúrgicos.

B. SUPUESTO DE RELACIÓN LOG LINEAL

Se comprobó este supuesto para la variable “Edad”, que fue la única variable cuantitativa incluida en el modelo, mediante el análisis de los residuales *Martingale* y su representación en función de la edad al diagnóstico (Figura 26). Se consideró el supuesto de relación log lineal, si bien se objetivó una ligera tendencia ascendente al representar gráficamente la línea LOESS.

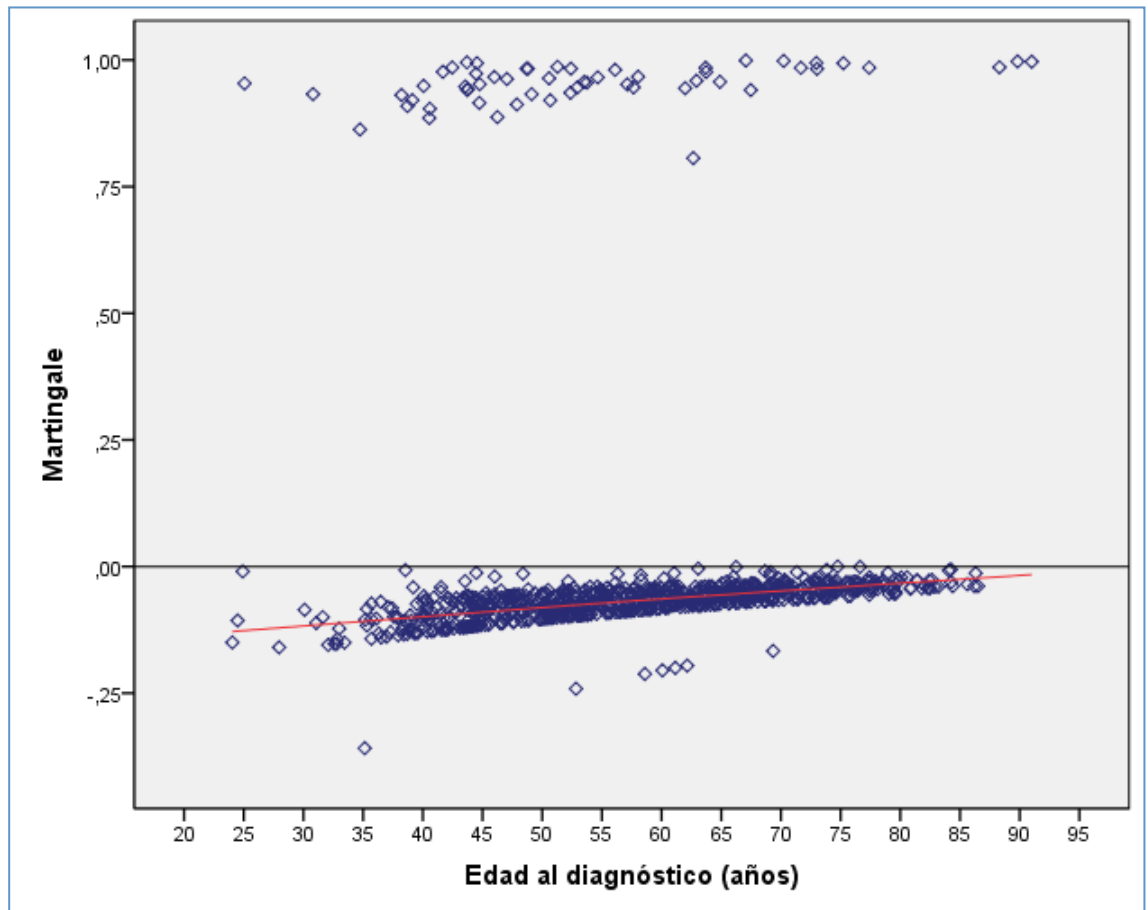


Figura 26: Análisis de los residuales *Martingale* y la edad al diagnóstico. Los residuales se distribuyen entre +1 y -1. Representación de la línea LOESS (en rojo).

4.3.2.2.6. ANÁLISIS DEL EFECTO DE LOS MÁRGENES AFECTADOS EN CARCINOMA INFILTRANTE Y CARCINOMA IN SITU

Dadas las diferencias previamente conocidas en el manejo de los márgenes afectados para carcinoma infiltrante y carcinoma in situ, se analizaron por separado.

A. CARCINOMA INFILTRANTE

La proporción de casos con RLR tras presentar un carcinoma infiltrante fue superior en el grupo con márgenes afectados que en el grupo con márgenes libres (23,7%; 9/38, frente a 4,2%; 30/713; $p < 0,001$).

Al realizar el análisis multivariante incluyendo únicamente los casos de **carcinoma infiltrante**, se obtuvieron datos similares a los previos (Tabla 28). La proporción de pérdidas en el primer modelo se situó en un 31,2% (234/751).

ANÁLISIS MULTIVARIANTE	HR	IC 95%
Márgenes afectados	4,495	2,09-9,69
Radioterapia	0,048	0,02-0,16
Hormonoterapia	0,213	0,21-0,85
Edad al diagnóstico (años)	0,955	0,93-0,98
Alto grado nuclear (G3)	0,213	1,15-4,79
<i>Variables no incluidas: Diámetro mayor del tumor; RE positivos, sobreimpresión del lecho tumoral ("Boost"), invasión linfovascular, sobre-expresión de HER2.</i>		

Tabla 28: Efecto de la afectación de los márgenes en carcinoma infiltrante sobre el RLR en presencia de factores de confusión. Regresión de Cox incluyendo las variables significativas en el análisis univariante.

Al excluir invasión linfovascular, la proporción de casos excluidos disminuyó hasta el 4,5% (34/751). El modelo final incluyó las mismas variables (Tabla 29).

ANÁLISIS MULTIVARIANTE	HR	IC 95%
Márgenes afectados	4,840	2,25-10,42
Radioterapia	0,050	0,02-0,17
Hormonoterapia	0,426	0,21-0,85
Edad al diagnóstico	0,952	0,93-0,98
Alto grado nuclear	2,472	1,24-4,95
<i>Variables no incluidas: Diámetro mayor del tumor, receptores de estrógenos positivos, sobreimpresión del lecho tumoral ("Boost"), sobre-expresión de HER2</i>		

Tabla 29: Efecto de la afectación de los márgenes en carcinoma infiltrante sobre el RLR en presencia de factores de confusión. Regresión de Cox excluyendo "invasión linfovascular".

Para analizar todos los casos con carcinoma infiltrante se realizó una regresión de Cox incluyendo únicamente las variables "Márgenes afectados", "Radioterapia" "Edad al diagnóstico" y "Hormonoterapia". Los tres factores mostraron una fuerte asociación con el riesgo de RLR (Tabla 30).

ANÁLISIS MULTIVARIANTE	HR	IC 95%
Márgenes afectados	4,755	2,22-10,18
Radioterapia	0,060	0,02-0,18
Hormonoterapia	0,345	0,18-0,67
Edad al diagnóstico	0,959	0,93-0,99

Tabla 30: Efecto de la afectación de los márgenes en carcinoma infiltrante sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión. Regresión de Cox incluyendo únicamente Edad, RT y HT como factores de confusión.

Al analizar las interacciones del margen con otras variables, se obtuvieron los datos de la Tabla 31.

PRIMER MODELO		
VARIABLES DEL MODELO	INTERACCIONES	HR EN PRESENCIA DE INTERACCIÓN
Márgenes, RT, Boost, HT, invasión linfovascular, HER2NEU, diámetro del tumor, RE positivos, alto grado nuclear, edad	Márgenes*G3	G3: HR=7,08 No G3:HR=2,55
	Márgenes*HER2	HER2(+): HR=7,56 HER2(-): HR=1,63
	Márgenes*HT	Sí HT: HR de márgenes = 7,96 No HT: HR de márgenes = 0,66
SEGUNDO MODELO		
VARIABLES DEL MODELO	INTERACCIONES	HR EN PRESENCIA DE INTERACCIÓN
Márgenes, RT, Boost, HT, HER2NEU, diámetro del tumor, RE positivos, alto grado nuclear, edad	Márgenes*G3	G3: HR de márgenes=8,63 No G3:HR de márgenes =3,20
	Márgenes*HER2	HER2(+): HR de márgenes =10,49 HER2(-): HR de márgenes =1,87
	Márgenes*HT	Sí HT: HR de márgenes =9,31 No HT: HR de márgenes =0,96
TERCER MODELO		
VARIABLES DEL MODELO	INTERACCIONES	HR EN PRESENCIA DE INTERACCIÓN
Márgenes, RT, HT, edad	Márgenes*HT	Sí HT: HR de márgenes =7,33 No HT: HR de márgenes =1,35

Tabla 31: Evaluación de la interacción de los márgenes afectados con otras variables de confusión sobre el riesgo de RLR en carcinoma infiltrante. Se representan las interacciones significativas y los HR de márgenes positivos.

La interacción observada entre el status de los márgenes y la hormonoterapia también fue significativa, si bien parece deberse, de nuevo, al pequeño tamaño del subgrupo de casos con márgenes afectados que no recibieron hormonoterapia (n=4), con lo cual fue descartada para el desarrollo de modelos predictivos por su evidente falta de plausibilidad.

El mejor modelo predictivo de RLR para carcinoma infiltrante ($R^2=0,097$) incluyó las variables “Márgenes”, “Edad al diagnóstico”, “Sobre-expresión de HER2”, “Alto grado nuclear (G3)”, “Radioterapia” y la interacción de primer orden “Márgenes x HER2”.

$$H(t;X)=h_0(t) \times e^{(0,33 \times \text{Márgenes} + 1,04 \times G3 + 0,36 \times \text{HER2} - 3,53 \times \text{RT} - 0,05 \times \text{Edad} + (2,06 \times \text{Márgenes} \times \text{HER2})}$$

B. CARCINOMA IN SITU

La proporción de casos con RLR tras presentar un **carcinoma in situ** (pTis/pT1mi) fue superior en el grupo con márgenes afectados que en el grupo con márgenes libres (33,3%; 3/9, frente a 17,1%; 14/82). Sin embargo, dado el pequeño tamaño muestral esto no alcanzó significación estadística.

La presencia de tumor en el margen tampoco se asoció significativamente a un incremento de riesgo de RLR en el análisis univariante de supervivencia. Ninguna otra variable se asoció significativamente con una modificación del riesgo de RLR.

Los *hazard ratio* de las principales variables modificadoras se detallan en la Tabla 32.

ANÁLISIS UNIVARIANTE	HR	IC 95%
Status del margen	2,011	0,58-7,00
Radioterapia	0,446	0,16-1,27
Sobreimpresión del lecho tumoral (“Boost”)	0,542	0,21-1,41
Alto grado nuclear (G3)	0,697	0,23-2,16
Afectación axilar	0,048	0,00-44842
Diámetro mayor del tumor	1,011	0,97-1,04
Hormonoterapia	1,732	0,67-4,49
Quimioterapia	0,678	0,09-5,11
Sobre-expresión de HER2	1,642	0,48-5,61
Receptores de estrógenos positivos	3,597	0,46-28,10
Ki67 elevado ($\geq 15\%$)	0,771	0,20-2,99
Edad al diagnóstico	1,995	0,95-1,04

Tabla 32: Asociación de diversas variables con el riesgo de RLR en carcinoma in situ (pTis/pT1mi).

4.3.2.3. RECIDIVA LOCAL Y MÁRGENES AFECTADOS

El porcentaje de casos que presentaron una recidiva mamaria ipsilateral fue superior en el grupo con márgenes afectados que en el grupo con márgenes libres (17,0%; 8/47, frente a 4,7%; 37/795; $p > 0,001$).

Las curvas de supervivencia se representan en la Figura 27 ($p < 0,001$).

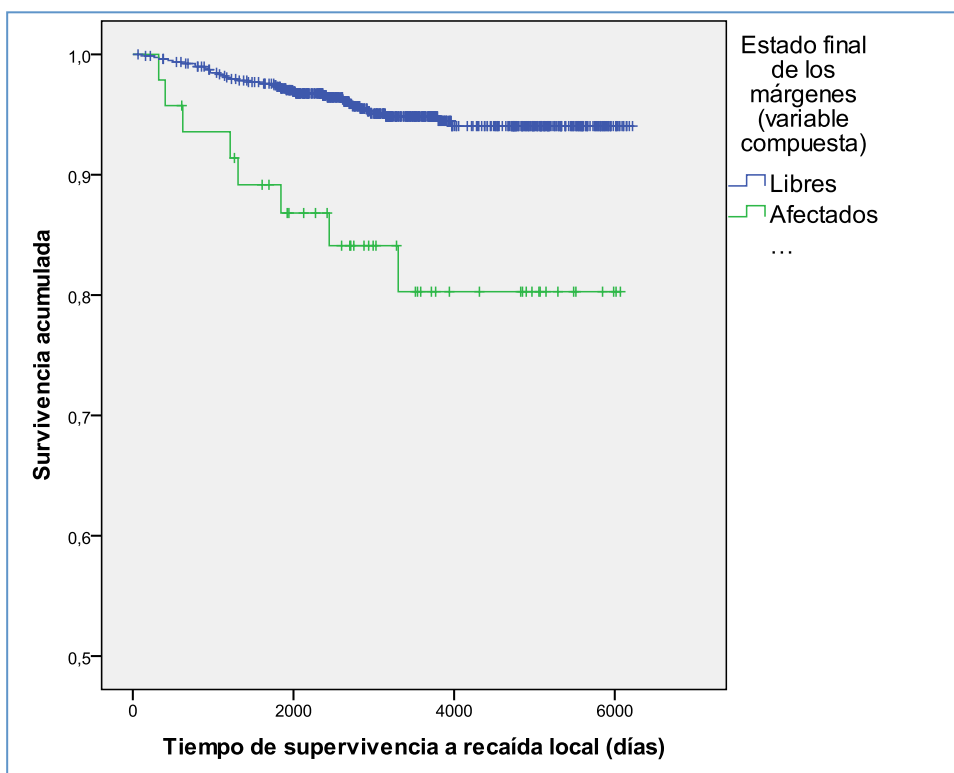


Figura 27: Curvas de supervivencia a recaída local en función de la afectación del margen quirúrgico.

Las variables que modificaron el riesgo de RL en el estudio de supervivencia se detallan en la Tabla 33.

El factor de riesgo más fuertemente asociado a la aparición de recidiva local en el análisis univariante fue el CDIS, seguido de la afectación de márgenes. El principal factor protector fue la administración de radioterapia.

Relación de diversos factores con la aparición de RL		
Factores de riesgo	HR	IC 95%
Márgenes afectados	3,864	1,80-8,30
Extensión del margen afectado	1,957	1,33-2,89
Carcinoma in situ (pTis / pT1mi)	5,118	2,80-9,35
Sobreexpresión de HER2	2,903	1,53-5,51
Volumen del tumor (cc)	1,063	1,01-1,12

Resultados

Diámetro mayor del tumor (mm)	1,030	1,00-1,06
Fenotipo inmunohistoquímico		
<i>“Luminal B-like” (HER2 positivo)</i>	3,864	1,52-9,83
<i>“HER2 positivo (no luminal)”</i>	3,345	1,06-10,54
Factores protectores	HR	IC 95%
Edad al diagnóstico	0,976	0,95-1,00
Radioterapia	0,131	0,07-0,26
Sobreimpresión RT del lecho (“Boost”)	0,156	0,09-0,29
Hormonoterapia	0,396	0,22-0,71
Duración de hormonoterapia (años)	0,815	0,73-0,91
Distancia al margen (mm)	0,812	0,71-0,93
Factores sin relación estadísticamente significativa	HR	IC 95%
Receptores estrogénicos positivos	0,662	0,32-1,36
Invasión linfovascular	2,123	0,94-4,61
Ki67 alto (>=15%)	1,425	0,75-2,71
Afectación axilar	0,822	0,38-1,77
Cirugía como biopsia escisional	1,093	0,60-1,99
Componente intraductal extenso (>25%)	0,957	0,41-2,24
Quimioterapia	0,650	0,36-1,17
Alto grado nuclear (G3)	1,589	0,84 -3,00
Resonancia magnética previa	0,800	0,43-1,49
Receptores de progesterona positivos	0,608	0,32-1,17
Volumen de la pieza inicial (cc)	0,996	0,99-1,00

Tabla 33: Efecto de diversas variables sobre el riesgo de recidiva local ipsilateral.

No se identificó **colinealidad** significativa, pese a lo cual no se utilizaron para el análisis multivariante las variables “Duración de la hormonoterapia” y “Extensión del margen afectado” por lo referido anteriormente.

Analizando el efecto de los márgenes en presencia de **variables de confusión** (Tabla 34), las variables que significativas fueron el status de los márgenes (esta vez como principal factor de riesgo), carcinoma intraductal, edad, tamaño tumoral y RT(más específicamente, sobreimpresión del lecho).

Efecto del status del margen sobre el riesgo de RL en presencia de covariables			
Primer modelo (n=772; 91,7% de la muestra)			
Variab	Variables en el	HR	CI 95%
estudiadas	modelo		
Status del margen,	Status del margen	4,237	1,91-9,40
CDIS, Diámetro	Carcinoma in situ	2,837	1,21-6,65
tumoral, Boost,	Diámetro tumoral	1,029	1,00-1,06
Edad, RT, HT,	Boost	0,194	0,08-0,47
HER2 (+)	Edad	0,959	0,94-0,98
Segundo modelo (n=838; 99,5% de la muestra)			
Variab	Variables en el	HR	CI 95%
estudiadas	modelo		
Status del margen,	Status del margen	2,861	1,33-6,18
CDIS, RT, Edad, HT	Carcinoma in situ	2,829	1,40-5,71
	Radioterapia	0,173	0,08-0,39
	Edad	0,970	0,95-0,99

Tabla 34: Efecto del status del margen sobre el riesgo de recidiva local en presencia de factores de confusión.

La variable márgenes presentó una **interacción** significativa con la edad al diagnóstico y con la sobreexpresión de HER2 (Tabla 35). El riesgo de recidiva local teniendo un margen afectado es superior en las pacientes más mayores con tumores HER2 positivos, como se desprende del análisis de los HR en presencia de interacción.

Variables modificadoras del efecto para el riesgo de recidiva local en función de la afectación del margen quirúrgico		
Variables del modelo	Interacciones	HR en presencia de interacción
Márgenes, carcinoma in situ, Boost, HT, HER2NEU, diámetro del tumor, edad	Márgenes*HER2	Edad en p5 & HER2(-): HR =0,72 Edad en p5 & HER2(+): HR =3,37
	Márgenes*Edad	Edad en p50 & HER2(-): HR =2,4 Edad en p50 & HER2(+): HR =11,2 Edad en p95 & HER2(-): HR =8,71 Edad en p95 & HER2(+): HR =40,6
	<i>Percentil 5: 38,7</i>	
	<i>Percentil 50: 57,6</i>	
	<i>Percentil 95: 77,9</i>	

Tabla 35: Interacciones de la variable márgenes para recidiva local. El HR de tener un margen afectado se modifica en función de la sobreexpresión de HER2 y la edad de la paciente.

El **modelo predictivo** que mejor se ajustó ($R^2=0,082$) incluyó las variables “Status del margen”, “Carcinoma in situ”, “Sobreexpresión de HER2”, “Diámetro mayor del tumor (mm)”, “Edad” y “Sobreimpresión del lecho tumoral”; así como las interacciones de primer grado “Márgenes x HER2” y “Márgenes x Edad”:

$$H(t;X)=h_0(t) \times e^{[-2,84 \times \text{Márgenes} + 0,96 \times \text{Carcinoma in situ} + 0,30 \times \text{HER2} + 0,03 \times \text{Diámetro en mm} - 1,58 \times \text{BOOST} - 0,05 \times \text{Edad} + (1,55 \times \text{Márgenes} \times \text{HER2}) + (0,06 \times \text{Márgenes} \times \text{Edad})]}$$

4.3.2.4. RECIDIVA REGIONAL Y MÁRGENES AFECTADOS

La proporción de recidivas en los ganglios linfáticos regionales fue superior en el grupo con márgenes afectados que en el grupo con márgenes libres (10,6%; 5/47, frente a 1,6%; 13/795; $p < 0,001$).

Las curvas de supervivencia para recidiva regional del status del margen se representan en la Figura 28 ($p < 0,001$).

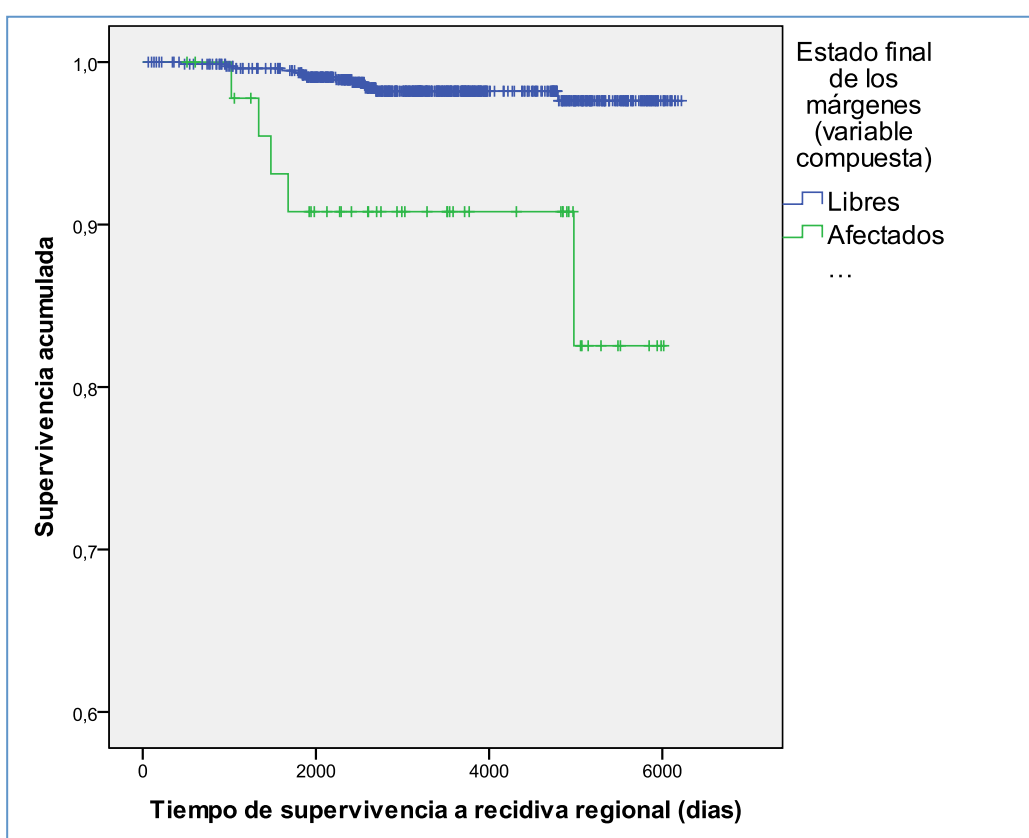


Figura 28: Curvas de supervivencia a recidiva en las cadenas ganglionares regionales según la afectación del margen.

El status de los márgenes quirúrgicos se relacionó significativamente con el riesgo de recidiva regional en el análisis de supervivencia. La asociación de diversas variables con el riesgo de recidiva regional se describe en la Tabla 36.

Relación de diversos factores con la aparición de recidiva regional		
Factores de riesgo	HR	IC 95%
Márgenes afectados	6,511	2,31-18,32
Afectación axilar (cualquier N+)	3,056	1,21-7,75
Estadio pN		
<i>pN1 excluyendo pN1mi (pN1a, pN1b, pN1c)</i>	3,067	1,05-8,98
<i>pN2 ó pN3</i>	4,647	1,28-16,89
Sobreexpresión de HER2	2,738	1,02-7,37
Alto grado nuclear (G3)	3,475	1,38 -8,78
Fenotipo inmunohistoquímico		
<i>"HER2 positivo (no luminal)"</i>	5,807	2,02-16,72
Quimioterapia	4,522	1,31-15,62
Radioterapia de cadenas ganglionares	2,864	1,04-7,88
Factores protectores	HR	IC 95%
Receptores estrogénicos positivos	0,300	0,11-0,81
Hormonoterapia	0,334	0,13-0,85
Duración de hormonoterapia (años)	0,785	0,66-0,93
Distancia al margen (mm)	0,717	0,54-0,96
Dosis total de radioterapia sobre el lecho (Gy)	0,946	0,90-0,99
Factores sin relación estadísticamente significativa	HR	IC 95%
Resonancia magnética previa	0,998	0,37-2,68
Edad al diagnóstico	0,968	0,93-1,01
Cirugía como biopsia escisional	0,946	0,36-2,49
Volumen de la pieza inicial (cc)	0,998	0,99-1,01
Volumen del tumor (cc)	0,851	0,55-1,31
Diámetro mayor del tumor (mm)	1,013	0,96-1,07
Carcinoma in situ (pTis / pT1mi)	0,976	0,22-4,25
Invasión linfovascular	2,005	0,63-6,40

Resultados

Ki67 alto (>=15%)	2,169	0,78-6,01
Componente intraductal extenso (>25%)	1,291	0,33-5,00
Extensión del margen afectado	1,744	0,89-3,43
Receptores de progesterona positivos	0,389	0,15-1,04
Número de ganglios afectados	1,078	0,98-1,18
Radioterapia	0,754	0,10-5,67
Sobreimpresión RT del lecho ("Boost")	0,740	0,17-3,22

Tabla 36: Factores asociados con el riesgo de recaída en las cadenas ganglionares regionales (análisis univariante).

El sustituto inmunohistoquímico del subtipo molecular más frecuentemente asociado con recidiva regional fue el "HER2 positivo" (no luminal) (Figura 29).

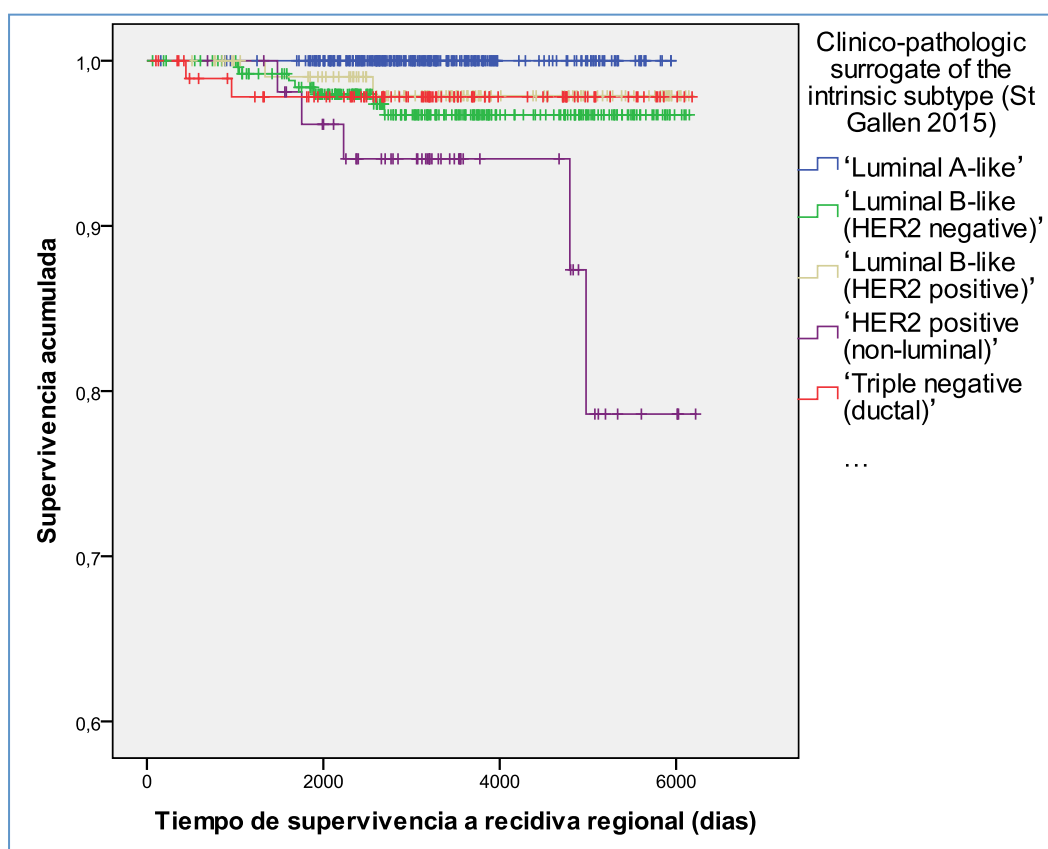


Figura 29: Curvas de supervivencia a recidiva en los ganglios linfáticos regionales en función del fenotipo inmunohistoquímico.

Se objetivó **colinealidad** casi significativa entre las variables “Afectación axilar” y “Estadio ganglionar (pN)” (índice de tolerancia=0,11; VIF=9,23), por lo que se decidió no seleccionar a la primera de ellas para el análisis multivariante.

También se excluyó “Duración de hormonoterapia” por lo expuesto en apartados anteriores y por su relación con “Hormonoterapia” (índice de tolerancia=0,22; VIF=4,65).

En el **análisis multivariante**, la afectación del margen persistió como uno de los principales parámetros asociados con un incremento del riesgo de recidiva regional (Tabla 37).

Variable	P	HR	IC 95%
Status del margen	,001	7,093	2,31-21,75
Alto grado nuclear (G3)	,009	4,040	1,41-11,58
Dosis total de radioterapia sobre el tumor (Gy)	,004	,932	0,89-0,98
Quimioterapia	,046	8,143	1,04-63,97
<i>Variables no incluidas: Afectación axilar, estadio pN, radioterapia sobre cadenas ganglionares, hormonoterapia, receptores de estrógenos positivos, sobre-expresión de HER2, fenotipo “HER2 positivo (no luminal)”</i>			

Tabla 37: Factores asociados con el riesgo de recaída en las cadenas ganglionares regionales (análisis multivariante mediante regresión de riesgos proporcionales).

La variable cuantitativa “Dosis total de radioterapia sobre el tumor (Gy)” cumplió con el requisito de relación log lineal, como se observa del análisis de los residuales de Martingale (Figura 30).

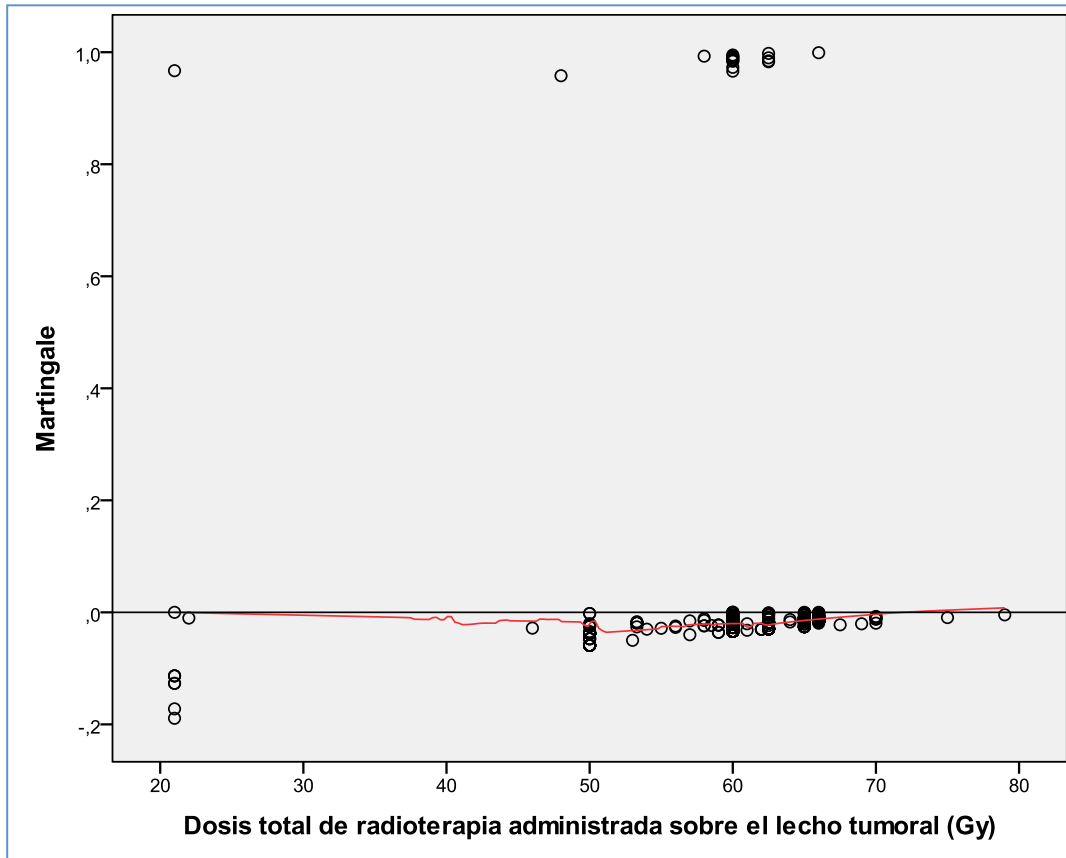


Figura 30: Comprobación del supuesto de relación log lineal de la dosis total de radioterapia sobre el lecho sobre el riesgo de recidiva regional mediante el análisis de los residuales de Martingale. En rojo se representa la línea LOESS.

El tratamiento con quimioterapia y la impresión radioterápica sobre las cadenas ganglionares se asociaron con el un aumento de riesgo de recidiva regional en el análisis univariante (Figura 31). El aumento del riesgo de las pacientes tratadas con quimioterapia resultó estadísticamente significativo en el análisis multivariante.

Las mujeres que recibieron quimioterapia, presentaron en general un perfil de variables pronósticas más desfavorables que las que no la recibieron. Se administró quimioterapia al 86,3% (132/153) de las mujeres con tumores con macrometástasis axilares (pN1a ó superior); al 70,5% (44/149) de los tumores sin

receptores para estrógenos; al 67,1% (104/159) de los tumores que sobre-expresaron HER2 o al 69,7% (225/323) de los tumores con Ki67 elevado.

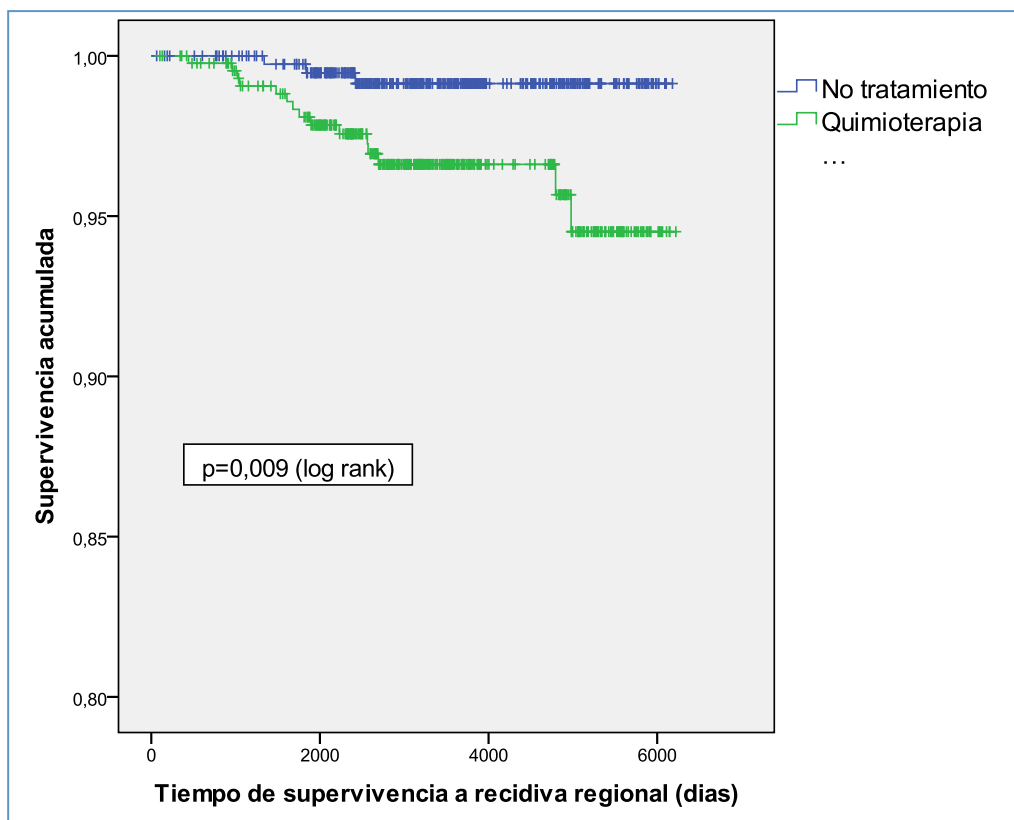


Figura 31: Curvas de supervivencia a recidiva regional en función de la administración de quimioterapia.

Al introducir en el modelo de regresión resultante la afectación axilar la administración de quimioterapia perdió significación estadística como factor de riesgo (HR 6,97; IC 95% 0,86-56,49). Únicamente 21 tumores con afectación axilar no se trataron con quimioterapia; no se produjo ninguna recidiva axilar en este grupo.

En cuanto a los regímenes de quimioterapia, no hubo diferencias en el riesgo de recidiva regional entre los principales esquemas administrados (Figura 32).

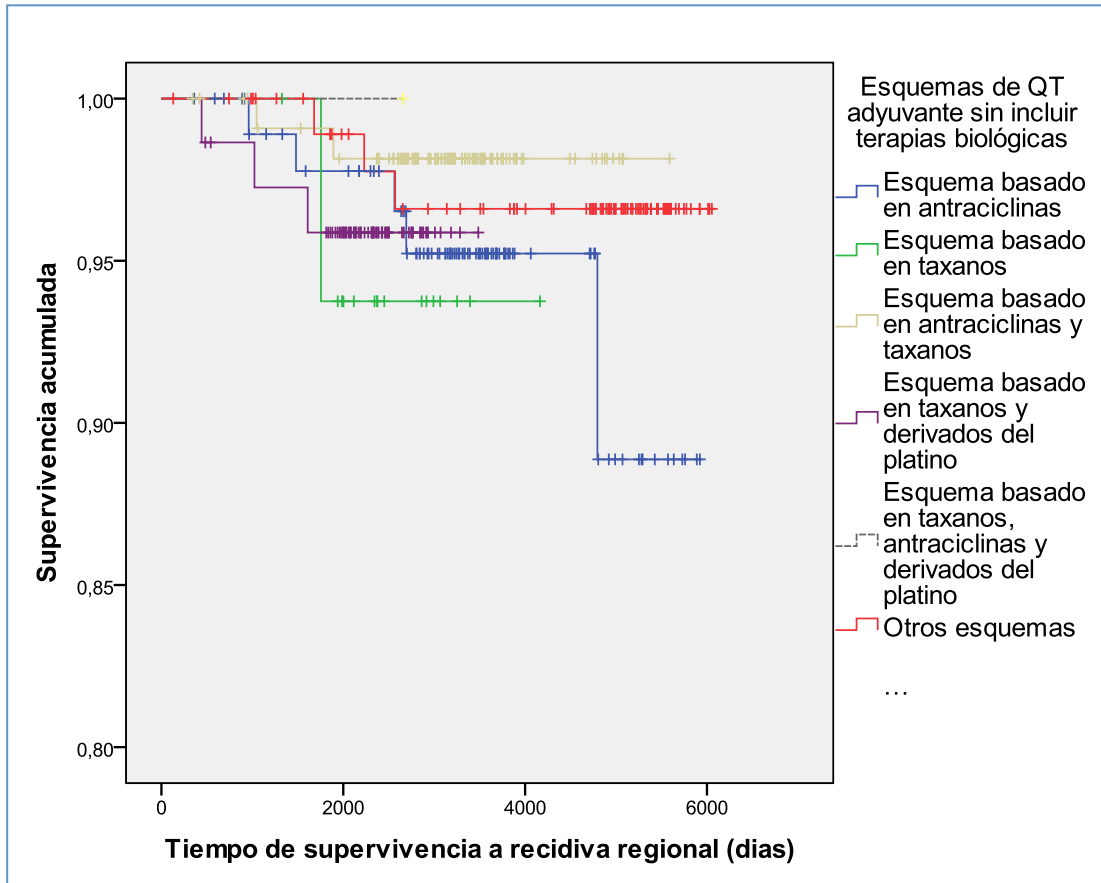


Figura 32: Curvas de supervivencia a recidiva regional en función de los diversos esquemas de quimioterapia adyuvante.

Al analizar las **interacciones de primer orden** de la afectación de los márgenes con otras variables , se observó que ninguna de ellas alcanzó significación estadística.

A la hora de diseñar un **modelo predictivo** para el riesgo de recidiva regional en función de la afectación del margen, se decidió no incluir a la variable “quimioterapia”, por las limitaciones teóricas de incluir un teórico factor protector que en nuestra muestra se ha comportado paradójicamente como un factor de riesgo. Para tratar de compensar el efecto, se introdujeron en el modelo variables que no habían alcanzado significación estadística en el análisis multivariante.

El modelo que mejor capacidad de predicción mostró ($R^2=0,123$) incluyó las variables “Status del margen”, “Carcinoma In situ”, “Fenotipo HER2 positivo (no luminal)”, “Dosis total de radioterapia sobre el lecho”, “Edad al diagnóstico” y “Alto grado nuclear”. Un modelo más parsimonioso con similar capacidad predictiva fue el que excluyó la edad a la lista de variables anterior ($R^2=0,119$):

$$H(t;X)=h_0(t) \times e^{(1,93 \times \text{Márgenes} - 13,38 \times \text{Carcinoma in situ} + 1,17 \times \text{SubtipoHER2} - 0,70 \times \text{DosisRT} + 1,30 \times \text{G3})}$$

4.3.3. ENFERMEDAD A DISTANCIA Y MÁRGENES AFECTADOS

El porcentaje de casos que presentaron una metástasis a distancia a lo largo del seguimiento fue superior en la cohorte de tumores con márgenes quirúrgicos afectados (17,0%;8/47, Vs 6,4%;51/795; $p=0,006$). Las funciones de supervivencia de ambas cohortes difirieron significativamente ($p=0,007$; Figura 33).

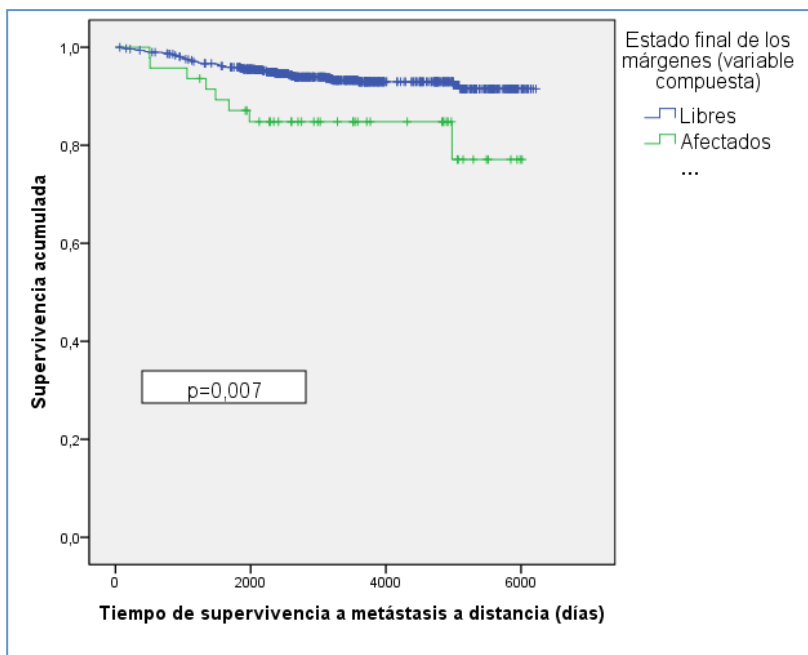


Figura 33: Curvas de supervivencia a metástasis a distancia en función del status del margen.

Relación de diversos factores con la aparición de metástasis a distancia		
Factores de riesgo	HR	IC 95%
Márgenes afectados	2,688	1,28-5,66
Extensión del margen afectado	1,666	1,13-2,46
Tamaño en pruebas diagnósticas	1,045	1,02-1,07
Volumen de la pieza inicial (cc)	1,002	1,00-1,01
Volumen del tumor (cc)	1,064	1,03-1,11
Diámetro mayor del tumor (mm)	1,044	1,02-1,07
Afectación axilar (cualquier N+)	3,479	2,09-5,80
Estadio pN		
<i>pN1 excluyendo pN1mi (pN1a, pN1b, pN1c)</i>	2,588	1,35-4,95
<i>pN2 ó pN3</i>	7,598	4,10-14,08
Alto grado nuclear (G3)	2,489	1,49 -4,17
Invasión linfovascular	3,325	1,84-6,01
Ki67 alto (>=15%)	3,790	2,10-6,84
Fenotipo inmunohistoquímico (riesgo respecto a "Luminal-A like")		
<i>"Luminal-B like" (HER2 negativo)</i>	5,167	1,98-13,50
<i>"Luminal-B like" (HER2 positivo)</i>	4,994	1,73-14,39
<i>"HER2 positivo (no luminal)"</i>	4,727	1,37-16,33
<i>Triple negativo</i>	6,159	2,14-17,73
Quimioterapia	3,627	1,92-6,84
<i>QT neoadyuvante</i>	2,784	0,36-21,45
<i>QT neoadyuvante y tras la cirugía</i>	7,417	3,03-18,16
<i>QT tras la cirugía</i>	3,298	1,72-6,31
Radioterapia de cadenas ganglionares	3,963	2,28-6,88
Número de ganglios afectados	1,151	1,11-1,19
Factores protectores	HR	IC 95%
Receptores estrogénicos positivos	0,600	0,34-1,07

Hormonoterapia	0,746	0,43-1,30
Duración de hormonoterapia (años)	0,874	0,80-0,96
Edad al diagnóstico (años)	0,976	0,96-1,00
Factores sin relación estadísticamente significativa	HR	IC 95%
Distancia al margen (mm)	0,931	0,85-1,02
Resonancia magnética previa	0,845	0,49-1,45
Cirugía como biopsia escisional	1,263	0,75-2,14
Carcinoma in situ (pTis / pT1mi)	0,419	0,13-1,34
Sobreexpresión de HER2	1,401	0,79-2,50
Componente intraductal extenso (>25%)	0,658	0,29-1,49
Receptores de progesterona positivos	0,792	0,46-1,37
Radioterapia	0,512	0,21-1,28
Sobreimpresión RT del lecho ("Boost")	0,802	0,34-1,87

Tabla 38: Relación de diversos factores con el riesgo de metástasis a distancia (análisis univariante).

La afectación de un margen presentó un HR de 2,7 en el análisis de supervivencia. Muchos factores pronósticos se asociaron significativamente con un aumento del riesgo de recidiva a distancia (Tabla 38).

Analizando la **colinealidad** de las variables pronósticas significativas, se observó una marcada relación entre "Quimioterapia" y "Momento de adyuvancia con QT" (índice de tolerancia 0,06; VIF 17,36), por lo que se excluyó la primera variable por aportar menos información. Se continuó observando la relación entre "Hormonoterapia" y "Duración de hormonoterapia" (índice de tolerancia 0,22; VIF=4,65), por lo que se decidió excluir la variable "duración de hormonoterapia" del análisis multivariante. Se observó cierta relación no significativa entre

“Afectación axilar (cualquier N+)” y “Estadio pN” (índice de tolerancia 0,25; VIF=4,06). La colinealidad entre otras variables fue bastante inferior.

Se analizó el efecto de la afectación de márgenes sobre el riesgo de metástasis a distancia en presencia de **factores de confusión**. Para paliar el problema de la ausencia de información en algunas variables diagnósticas registradas en un porcentaje bajo de los casos, se analizaron hasta 6 modelos (Ver ANEXO 5). Las variables que mantuvieron significación estadística se resumieron en un modelo final (Tabla 39):

Análisis del efecto del status del margen sobre el riesgo de metástasis a distancia en presencia de factores de confusión (n= 783; 93% de la muestra)			
VARIABLES ESTUDIADAS	VARIABLES EN EL MODELO	HR	CI 95%
Status de los márgenes,	Status del margen	2,384	1,10-3,16
número de ganglios	Número de ganglios afectados	1,078	1,01-1,15
afectados, Ki67 elevado	Ki67 elevado	2,916	1,58-5,37
(>=15%), radioterapia,	Radioterapia	0,154	0,05-0,49
estadio regional (pN),	Estadio pN		
momento de la QT, alto		<i>pN1</i> 1,982	0,99-3,98
grado nuclear (G3),		<i>pN2-pN3</i> 3,351	1,43-7,85
quimioterapia ,	Momento de la QT		
hormonoterapia, afectación		<i>-Neoadyuvante</i> 2,935	0,36-24,1
axilar, sobre-expresión de		<i>-Tras la cirugía</i> 2,436	1,08-5,52
HER2, edad al diagnóstico		<i>-Ambas</i> 6,623	2,39-18,3

Tabla 39: Análisis del efecto del status del margen sobre el riesgo de metástasis a distancia en presencia de factores de confusión.

Al analizar los residuales de Martingale para la variable cuantitativa “Número de ganglios afectados” se observó una tendencia al incumplimiento del supuesto de relación log lineal (Figura 34). Al depender esta tendencia a la vulneración fuertemente de los datos de un único sujeto con una afectación masiva de todos los ganglios linfáticos se consideró el cumplimiento del supuesto.

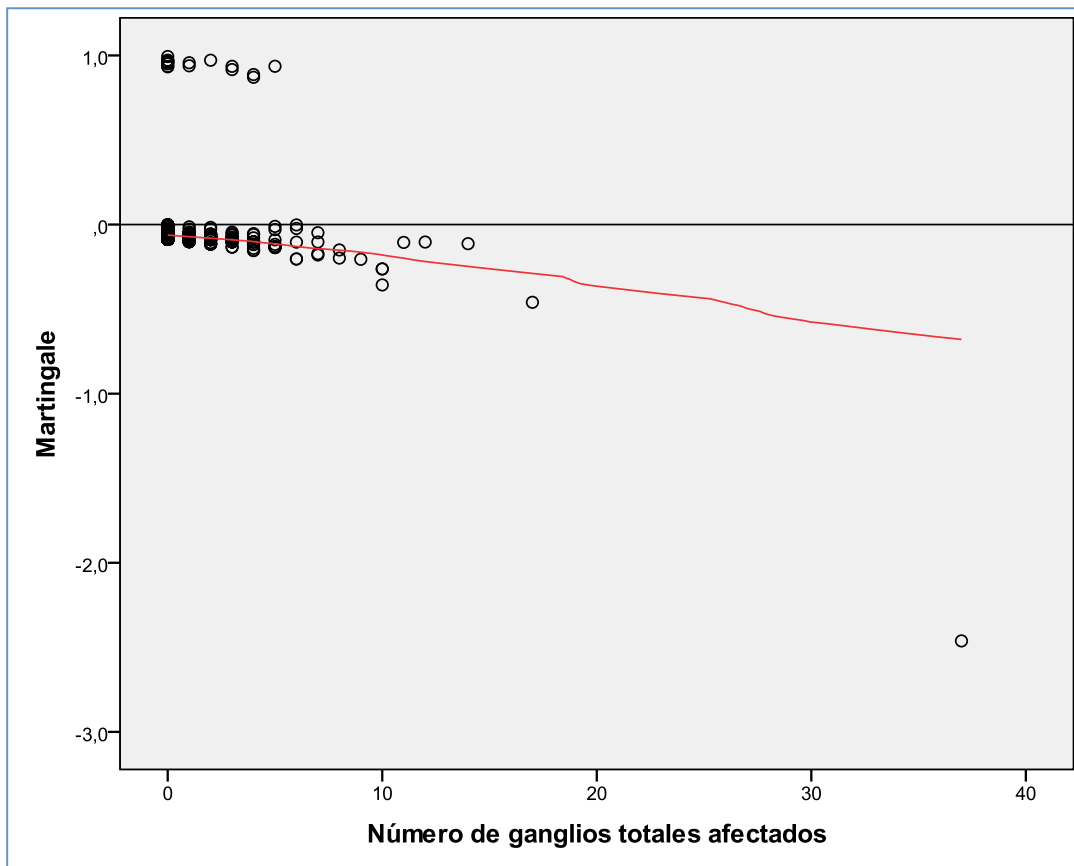


Figura 34: Comprobación del supuesto de relación log lineal de la variable cuantitativa “Número de ganglios afectados” para el riesgo de metástasis a distancia mediante el análisis de los residuales de Martingale.

La afectación de un margen quirúrgico presentó interacciones de primer orden con las variables “Ki67 alto ($\geq 15\%$)” y “Edad al diagnóstico”. La magnitud de estas interacciones y la razón de riesgos para cada combinación del status del margen, Ki67 y edad se resumen en la Tabla 40.

Se seleccionó como el mejor **modelo predictivo** para riesgo de metástasis ($R^2=0,086$) aquel que incluía las variables “Márgenes”, “Estadio pN”, “Número de ganglios afectados”, “Alto grado nuclear”, “Ki67 elevado(=>15%)”, “Radioterapia” y “Edad al diagnóstico”, así como las interacciones de primer orden de los márgenes afectados en tumores con Ki67 elevado y con la edad:

$$H(t;X)=h_0(t) \times e^{(0,86 \times pN1+1,32 \times pN2 \text{ ó } 3 + 0,09 \times N \text{ G Afectados} - 1,44 \times RT + 0,96 \times \text{Ki67 alto} + 0,49 \times G3 - 0,38 \times \text{Edad} - 5,34 \times \text{Márgenes} + 1,60 \times \text{Márgenes} \times \text{Ki67 alto} + 0,09 \times \text{Márgenes} \times \text{Edad})}$$

Variables modificadoras del efecto para el riesgo de metástasis a distancia en función de la afectación del margen quirúrgico

Variables del modelo	Interacciones	HR en presencia de interacción
Márgenes afectados	Márgenes*Ki67 alto	Edad en p5 & Ki67 bajo: HR =0,13
Ki67 alto (=>15%)		Edad en p5 & Ki67 alto: HR =0,70
Edad al diagnóstico	Márgenes*Edad	Edad en p50 Ki67 bajo: HR =0,60
Estadio pN	<i>Percentil 5: 38,7</i>	Edad en p50 & Ki67 alto: HR =3,32
N. de ganglios afectados	<i>Percentil 50: 57,6</i>	Edad en p95 & Ki67 bajo: HR =3,20
Momento de la QT	<i>Percentil 95: 77,9</i>	Edad en p95 & Ki67 alto: HR
Radioterapia		=17,65
Alto grado nuclear (G3)		

Tabla 40: Variables modificadoras del efecto para el riesgo de metástasis a distancia en función de la afectación del margen quirúrgico.

4.3.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y MÁRGENES AFECTADOS

En el grupo con márgenes afectados hubo un mayor porcentaje de casos que presentaron algún tipo de recaída (29,8%; 14/47, frente a 10,4%; 83/795; $p < 0,001$). Las funciones de supervivencia difirieron significativamente ($p < 0,001$), como se objetiva en la Figura 35.

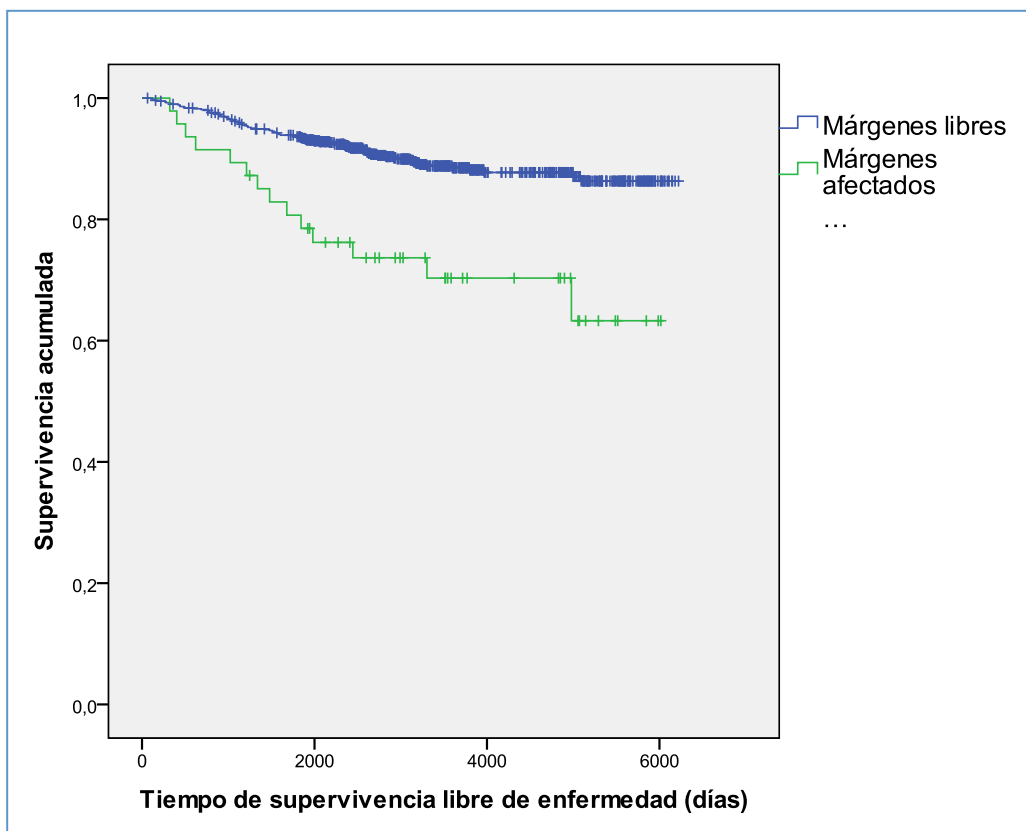


Figura 35: Curvas de Kaplan Meier comparando la supervivencia libre de enfermedad en las cohortes con márgenes afectados y márgenes libres ($p < 0,001$).

La SLE a 5 años fue del 93,6% en el conjunto de mujeres con tumores con márgenes libres, frente al 80,7% en las mujeres con tumores que afectaban el margen quirúrgico finalmente. La razón de riesgos (HR) para cualquier tipo de recidiva por tener un margen afectado fue de 3,03 (IC 95% 1,72-5,34).

En presencia de covariables, la afectación del margen quirúrgico se mantuvo como uno de los principales factores de riesgo para cualquier tipo de recidiva (Tabla 41).

Factores asociados a la aparición de cualquier tipo de recidiva tras cirugía conservadora por cáncer de mama en la cohorte del estudio (Análisis multivariante)		
Variable	HR	IC 95%
Afectación del margen	2,813	1,57-5,04
Número de ganglios afectados	1,122	1,07-1,17
Ki67 alto (=>15%)	2,070	1,27-3,38
Alto grado nuclear	1,763	1,11-2,80
Diámetro mayor del tumor (mm)	1,031	1,01-1,05
Edad al diagnóstico	0,969	0,95-0,99
Sobreimpresión del lecho tumoral (Boost)	0,168	0,09-0,32
<i>Variables no significativas: Radioterapia, Quimioterapia, Hormonoterapia, Carcinoma in situ, estadio pN, afectación axilar, receptores de estrógenos positivos, sobre-expresión de HER2, fenotipo molecular</i>		

Tabla 41: Factores asociados a la aparición de cualquier tipo de recidiva tras cirugía conservadora por cáncer de mama en la cohorte del estudio (Análisis multivariante mediante regresión de Cox).

4.3.5. MORTALIDAD, SUPERVIVENCIA GLOBAL Y MÁRGENES AFECTADOS

La **mortalidad global** fue superior en el grupo de casos con márgenes quirúrgicos afectados, si bien la diferencia no halló significación estadística (21,3%, 10/47; frente a 12,8%, 102/795; $p=0,098$).

La **mortalidad debida al cáncer de mama** fue significativamente superior en el grupo de casos con márgenes quirúrgicos afectados (12,8%; 6/47; frente a 5,0%; 40/795; $p=0,02$).

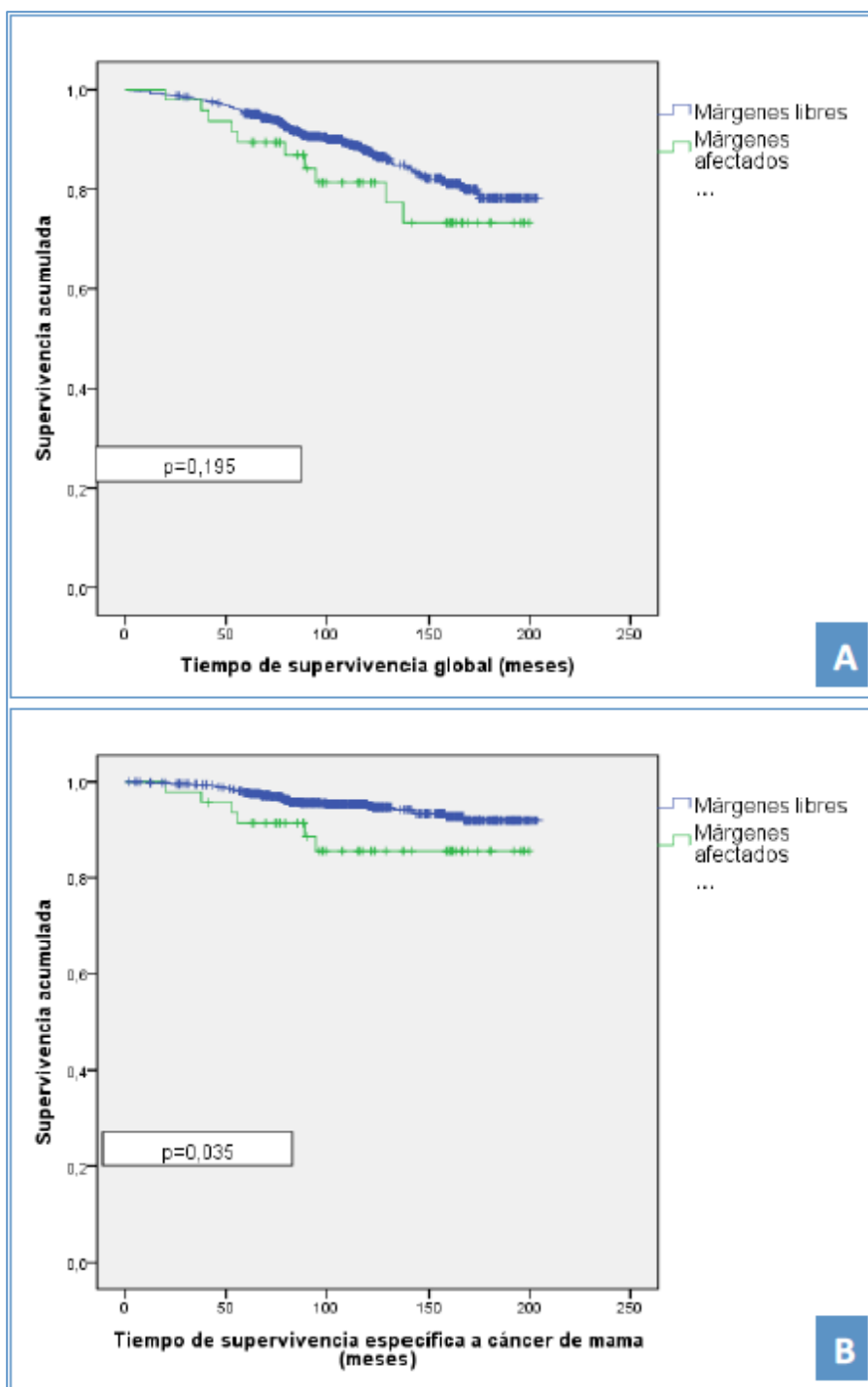


Figura 36: A) Curvas de supervivencia global (Kaplan Meier) en función de la afectación del margen. B) Curvas de supervivencia específica al cáncer de mama (Kaplan Meier) en función de la afectación del margen

Las curvas de SG y de supervivencia específica al cáncer de mama en función del status del margen quirúrgico se representan en la Figura 36:

- Para SG, no se encontraron diferencias significativas en las funciones de supervivencia (log Rank test $p=0,195$).
- Por el contrario, para supervivencia específica a cáncer de mama, sí se encontraron diferencias significativas en el análisis de supervivencia (log Rank test $p=0,023$).

La **SG a 5 años** fue del 95,2% para los casos con márgenes libres y del 89,4% para los casos con márgenes afectados.

La **supervivencia específica a cáncer de mama a 5 años** fue del 97,8% para los casos con márgenes libres y del 91,4% para los casos con márgenes afectados.

En el estudio univariante no se detectó un efecto significativo de la afectación de un margen quirúrgico sobre la SG (HR 1,53; IC 95% 0,79-2,93; $p=0,225$).

La afectación de un margen sí se asoció con un incremento del riesgo para muerte por cáncer de mama (HR 2,44; IC 95% 1,03-5,76; $p=0,04$).

En el estudio multivariante, la afectación de un margen no se asoció significativamente con un incremento del riesgo de muerte por cáncer de mama en ninguno de los modelos estudiados (Tabla 42).

Análisis del efecto del status del margen sobre el riesgo de muerte por cáncer de mama en presencia de factores de confusión			
Primer modelo (n=755; 89,4% de la muestra)			
VARIABLES ESTUDIADAS	VARIABLES EN EL MODELO	HR	CI 95%
Status del margen, CDIS, diámetro tumoral (mm), afectación axilar, estadio pN, número de ganglios afectados, Edad, HER2 (+), G3, RE positivos, fenotipo molecular, RT, QT, HT, Boost.	Estadio pN		
		<i>pN1</i>	3,074 1,49-6,35
		<i>pN2 ó pN3</i>	5,297 2,46-11,43
	Ki67 alto	3,040	1,47-6,30
	Diámetro tumoral (mm)	1,040	1,01-1,08
Segundo modelo (n=836; 99,3% de la muestra)			
VARIABLES ESTUDIADAS	VARIABLES EN EL MODELO	HR	CI 95%
Status del margen, carcinoma in situ, afectación axilar, edad al diagnóstico, RT, QT, HT.	Afectación axilar	3,116	1,65-5,85
	Quimioterapia	2,923	1,29-6,61
	Radioterapia	0,172	0,05-0,55

Tabla 42: Análisis del efecto de la afectación del margen quirúrgico sobre el riesgo de muerte por cáncer de mama en presencia de factores de confusión (regresión de Cox).

4.4. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA AL MARGEN QUIRÚRGICO

La distancia definitiva del tumor al margen quirúrgico (mm), tras las sucesivas ampliaciones, se pudo obtener en un 56,4% (475/842) de la población del estudio. Un aumento en la distancia en cirugía conservadora por cáncer de mama se asoció con una disminución del riesgo de RL, RR y RLR en el análisis univariante, así como con el riesgo de presentar cualquier tipo de recidiva. El estudio no fue capaz de detectar un efecto estadísticamente significativo sobre el riesgo de presentar metástasis a distancia, muerte por cualquier causa o muerte por cáncer de mama (Tabla 43).

Relación de la distancia al margen con diversos eventos terminales.			
Variable resultado	Eventos	HR	IC 95%
Recidiva locorregional (RLR)	36	0,773	0,68-0,89
<i>Recidiva mamaria ipsilateral (RL)</i>	30	0,812	0,71-0,93
<i>Recidiva en cadenas ganglionares regionales (RR)</i>	11	0,717	0,54-0,96
Recidiva a distancia (MTS)	33	0,931	0,85-1,02
Cualquier tipo de recidiva	58	0,885	0,82-0,96
Muerte por cualquier causa	63	0,957	0,89-1,02
Muerte por cáncer de mama	26	0,898	0,80-1,01

Tabla 43: Asociación del incremento de la distancia del tumor al margen quirúrgico (mm) con el riesgo de eventos terminales por cáncer de mama (n=475).

Seleccionando únicamente los casos con márgenes libres (es decir, sin tumor en el margen; n=426) se obtuvieron datos similares (Tabla 44).

Relación de distancia al margen con diversos eventos (márgenes libres)			
Variable resultado	Eventos	HR	IC 95%
Recidiva locorregional (RLR)	24	0,829	0,72-0,96
<i>Recidiva mamaria ipsilateral (RL)</i>	22	0,842	0,73-0,98
<i>Recidiva en cadenas ganglionares regionales (RR)</i>	6	0,822	0,61-1,11
Recidiva a distancia (MTS)	25	0,972	0,88-1,07
Cualquier tipo de recidiva	44	0,920	0,84-1,00
Muerte por cualquier causa	53	0,965	0,90-1,04
Muerte por cáncer de mama	20	0,928	0,82-1,05

Tabla 44: Asociación del incremento de la distancia del tumor al margen quirúrgico (mm) con el riesgo de eventos terminales por cáncer de mama en los tumores con márgenes libres (distancia>0mm) (n=426).

Seleccionando únicamente los **tumores infiltrantes** (pT1a o superior), la distancia del tumor al margen se asoció con los mismos eventos (Tabla 45).

Relación de distancia al margen con diversos resultados (carcinoma infiltrante)			
Variable resultado	Eventos	HR	IC 95%
Recidiva locorregional (RLR)	25	0,771	0,66-0,91
<i>Recidiva mamaria ipsilateral (RL)</i>	19	0,831	0,71-0,97
<i>Recidiva en cadenas ganglionares regionales (RR)</i>	10	0,699	0,51-0,95
Recidiva a distancia (MTS)	31	0,929	0,84-1,03
Cualquier tipo de recidiva	46	0,901	0,83-0,98
Muerte por cualquier causa	54	0,966	0,90-1,03
Muerte por cáncer de mama	23	0,892	0,79-1,01

Tabla 45: Asociación del incremento de la distancia al margen quirúrgico en tumores infiltrantes (pT1a o superior) con el riesgo de eventos terminales por cáncer de mama (n=424).

Al analizar únicamente el efecto de la distancia en casos de carcinoma infiltrante con márgenes finales libres (n=384), todos los HR continuaron siendo inferiores a 1, manteniendo únicamente la significación estadística para el riesgo de RLR (HR 0,85; IC 95% 0,72 a 1,00).

Relación de la distancia al margen con diversos eventos terminales en los casos con carcinoma infiltrante (pT1a o superior) y márgenes finales libres (distancia>0mm)

Variable resultado	Eventos	HR	IC 95%
Recidiva locorregional (RLR)	16	0,848	0,72-1,00
<i>Recidiva mamaria ipsilateral (RL)</i>	14	0,870	0,73-1,03
<i>Recidiva en cadenas ganglionares regionales (RR)</i>	5	0,849	0,62-1,15
Recidiva a distancia (MTS)	23	0,985	0,89-1,09
Cualquier tipo de recidiva	35	0,944	0,86-1,03
Muerte por cualquier causa	45	0,987	0,92-1,06
Muerte por cáncer de mama	17	0,943	0,83-1,08

Tabla 46: Asociación del incremento de la distancia al margen quirúrgico en tumores infiltrantes (pT1a o superior) con márgenes libres (distancia>0mm) con el riesgo de eventos terminales por cáncer de mama (n=384).

En la población de la muestra que presentó **tumores in situ** o microinfiltrantes (pTis o pT1mi) la distancia al margen no se asoció de manera significativa con ningún evento terminal (Tabla 47).

Relación de la distancia al margen con diversos eventos terminales en los casos con carcinoma infiltrante (pT1a o superior)			
Variable resultado	Eventos	HR	IC 95%
Recidiva locorregional (RLR)	11	0,872	0,69-1,10
<i>Recidiva mamaria ipsilateral (RL)</i>	11	0,872	0,69-1,10
<i>Recidiva en cadenas ganglionares regionales (RR)</i>	1	0,790	0,29-2,13
Recidiva a distancia (MTS)	2	0,734	0,33-1,66
Cualquier tipo de recidiva	12	0,859	0,68-1,08
Muerte por cualquier causa	9	0,887	0,68-1,16
Muerte por cáncer de mama	3	0,930	0,66-1,30

Tabla 47: Asociación del incremento de la distancia al margen quirúrgico en tumores in situ (pTis o pT1mi) con el riesgo de eventos terminales por cáncer de mama (n=51).

4.4.1. RIESGO DE RECIDIVA LOCORREGIONAL

4.4.1.1. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA DISTANCIA AL MARGEN COMO TEST DIAGNÓSTICO DE APARICIÓN DE RECIDIVA LOCORREGIONAL

Se analizó la capacidad de la distancia al margen para predecir RLR mediante una curva COR (Figura 37).

Con puntos de corte inferiores a 1,95mm la sensibilidad de la prueba se situó por encima del 50%. Sin embargo, la especificidad de la prueba no alcanzó el 50% hasta el punto de corte de 4,65mm (Tabla 48).

El área bajo la curva alcanzó únicamente un 26,5% de la unidad.

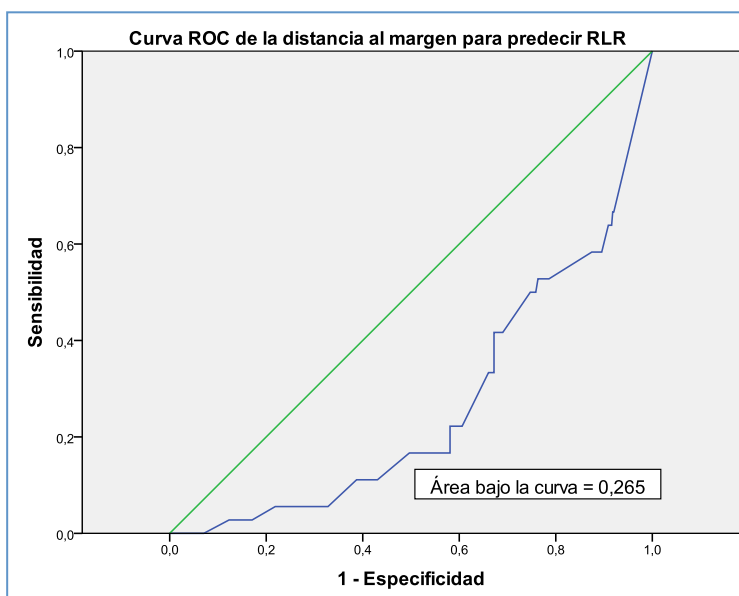


Figura 37: Curva ROC de la distancia al margen para predecir recidiva locorregional (RLR) independientemente del tiempo de seguimiento.

Coordenadas de la curva		
Test de la variable "Distancia definitiva al margen (mm)"		
Positivo si igual o menor que (mm):	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1,0	100%	100%
0,1	67%	92%
0,6	58%	90%
1,1	53%	79%
1,6	50%	76%
2,0	42%	69%
2,5	33%	67%
3,1	22%	61%
3,5	17%	58%
4,1	17%	52%
5,1	11%	43%
6,3	6%	33%
7,3	6%	26%
8,3	6%	22%
9,2	3%	17%
10,5	3%	12%

Tabla 48: Valores de sensibilidad y especificidad para predecir recidiva locorregional en función de la distancia al margen.

Al representar la curva ROC dependiente del tiempo de la distancia al margen para el riesgo de RLR a 5 años según la metodología propuesta por Heagerty, empleando el estimador de Kaplan Meier [34] se obtuvo una curva muy similar (AUC 0,258), como se puede comprobar en la Figura 38.

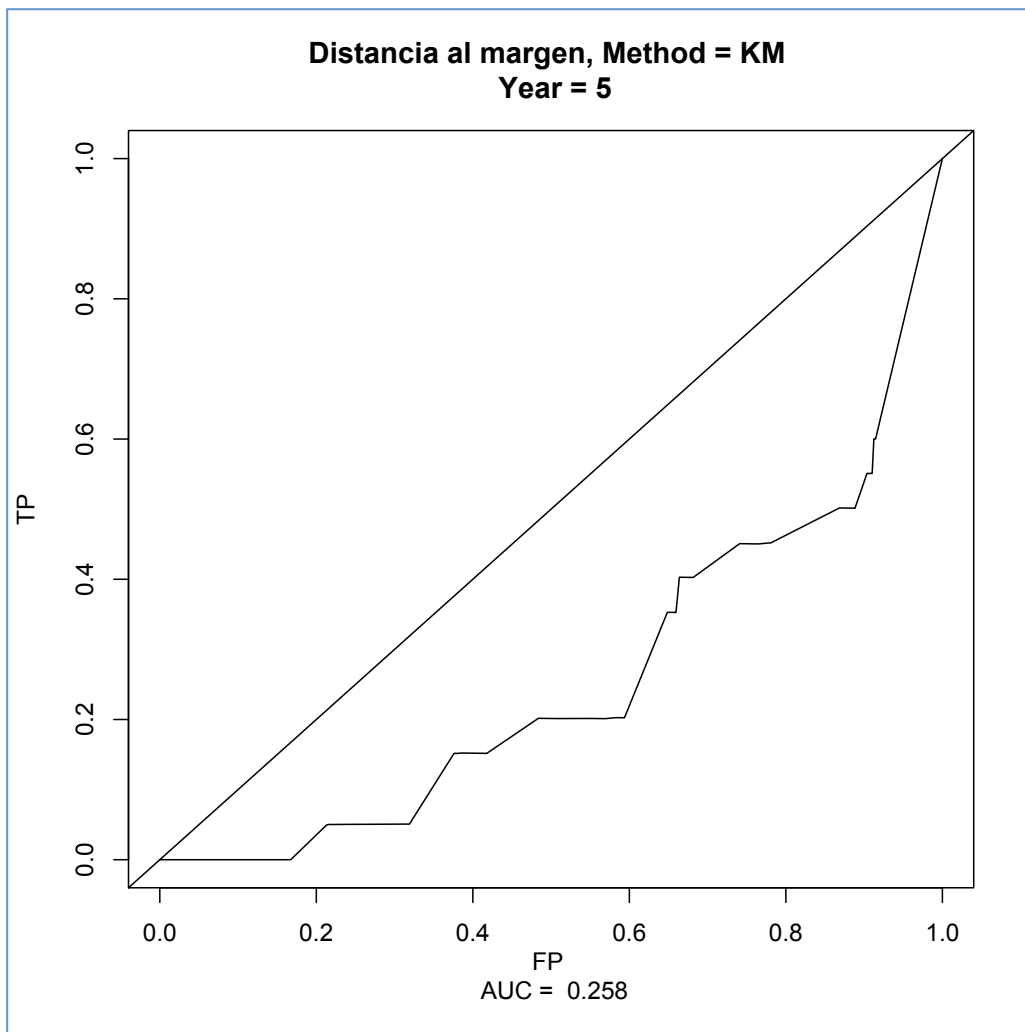


Figura 38: Curva ROC tiempo-dependiente de la distancia al margen para predecir recidiva locorregional (RLR).

La curva ROC representando la distancia al margen y la aparición de RLR se desglosó en tumores infiltrantes y tumores in situ. El área bajo la curva fue superior en la curva ROC que representaba los tumores in situ (0,384 frente a 0,258; Figura 39).

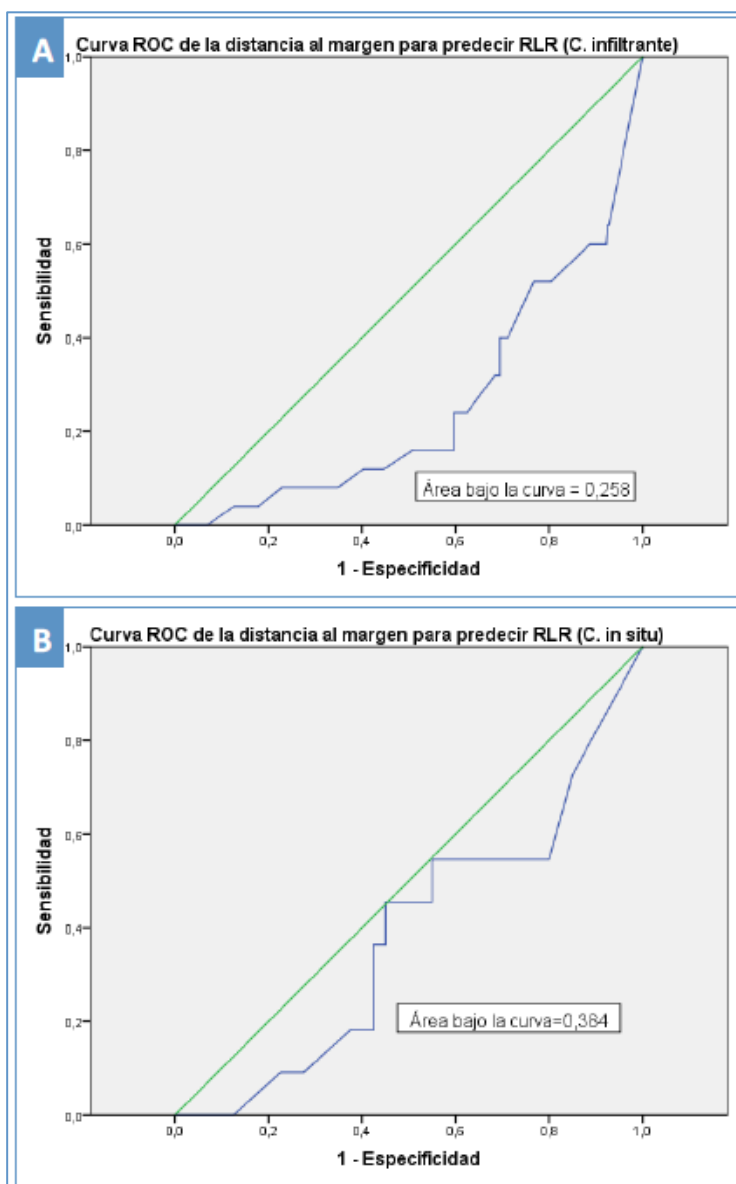


Figura 39: Curvas ROC de la distancia al margen (mm) como predictor de recidiva locorregional (RLR) independientemente del tiempo de seguimiento. A) Casos de carcinoma infiltrante. B) Casos de carcinoma in situ (pTis o pT1mi).

4.4.1.2. EFECTO DE LA DISTANCIA AL MARGEN SOBRE EL RIESGO DE RECIDIVA LOCORREGIONAL

La distancia del tumor al margen se asoció inversamente con el riesgo de aparición de RLR, como se ha descrito anteriormente. Para analizar su efecto en presencia de factores de confusión, se recurrió a los mismos modelos creados para el análisis

de la afectación de un margen (véase Recidiva locorregional y márgenes afectados).

No se observó una **colinealidad** significativa de la distancia al margen con la variable “Status del margen (libres/afectados)”; el índice de tolerancia se situó en 0,87, con un VIF=1,16. Por tanto, se incluyeron ambas variables en el análisis multivariante.

1. En el **primer modelo** resultante la distancia al margen no alcanzó significación estadística. Las variables de confusión que mantuvieron HR estadísticamente significativos se resumen en la Tabla 49. No obstante, en este primer modelo se incluyeron únicamente el 63,4% de los casos en los que la distancia al margen figuraba registrada (301/475). Esta pérdida en el número de casos se produjo sobre todo a expensas de la falta de registros de la variable “invasión linfovascular”.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE	HR	IC 95%
Márgenes afectados	3,564	1,63-7,68
Carcinoma in situ	4,583	1,52-13,87
Sobreimpresión RT del lecho (“Boost”)	0,128	0,05-0,38
Alto grado nuclear (G3)	2,577	1,07-6,20
Receptores de estrógenos positivos	0,327	0,13-0,82
<i>Variables no significativas en regresión de Cox (método “forward step”):</i>		
<i>Distancia al margen (mm); diámetro del tumor; sobreexpresión de HER2; CDIS; invasión linfovascular, RT, HT, edad al diagnóstico.</i>		

Tabla 49: Efecto de la distancia del margen sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión (primer modelo). Regresión de Cox incluyendo las variables significativas en el análisis univariante (n=301).

2. En el **segundo modelo** (sin incluir la variable “invasión linfovascular”) se incluyeron el 93,3% (443/475) de los casos con distancias al margen válidas. La distancia al margen entró en el modelo, excluyendo a la variable “Status de los márgenes”. Los resultados del modelo se resumen en la Tabla 50.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE	HR	IC 95%
Distancia definitiva del tumor al margen (mm)	0,750	0,65-0,87
Alto grado nuclear (G3)	2,929	1,34-6,39
Edad al diagnóstico	0,962	0,93-0,99
Sobreexpresión de HER2	2,840	1,33-6,06
Sobreexpresión RT del lecho (“Boost”)	0,058	0,02-1,06
<i>Variables no significativas en regresión de Cox (método “forward step”): Status de los márgenes, receptores de estrógenos positivos, radioterapia, diámetro mayor del tumor; hormonoterapia; carcinoma in situ.</i>		

Tabla 50: Efecto de la distancia del tumor al margen sobre el RLR en presencia de factores de confusión (segundo modelo). Regresión de Cox incluyendo las variables significativas en el análisis univariante, excepto “invasión linfovascular” (n=443).

3. Para poder realizar el análisis en todos los casos, se realizó un **tercer modelo** manteniendo únicamente las variables “distancia al margen”, “márgenes afectados”, “edad”, “carcinoma in situ”, “radioterapia” y “hormonoterapia”. Los resultados se resumen en la Tabla 51.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE	HR	IC 95%
Distancia del tumor al margen (mm)	0,781	0,69-0,89
Radioterapia	0,125	0,05-0,32
Edad al diagnóstico	0,968	0,94-0,99
<i>Variables no significativas en regresión de Cox (método "forward step"): Status del margen, hormonoterapia, carcinoma in situ</i>		

Tabla 51: Efecto de la distancia del tumor al margen (mm) sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión (tercer modelo). Regresión de Cox incluyendo únicamente las variables significativas en el análisis univariante con todos los casos recogidos (n=475).

El análisis de los residuales de Martingale no detectó ninguna vulneración del supuesto de relación log lineal (Figura 40).

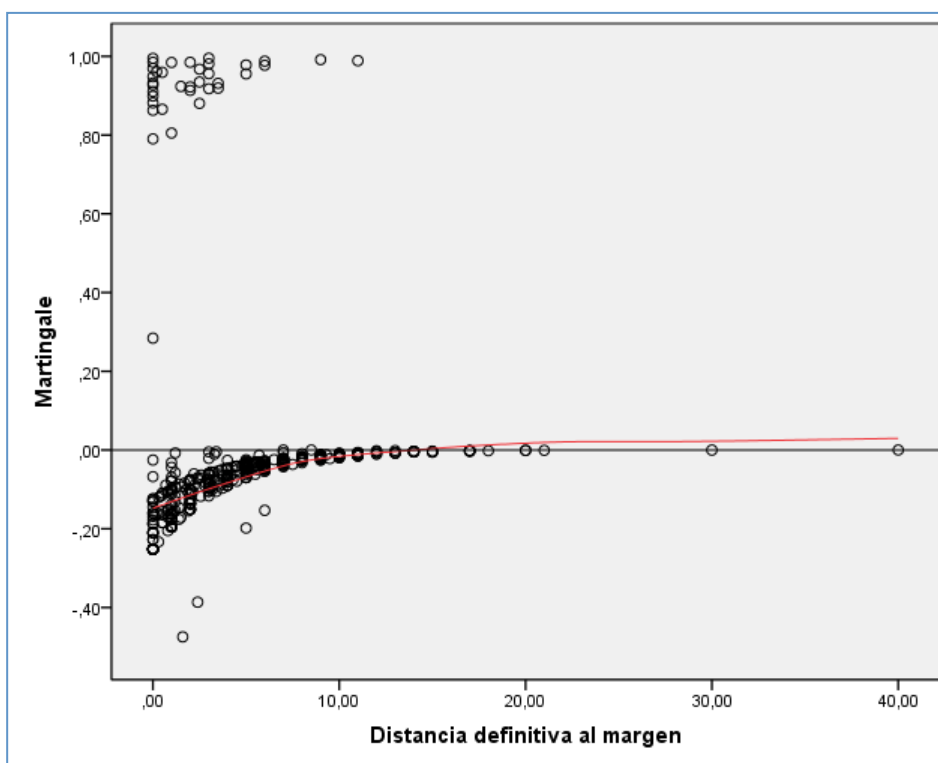


Figura 40: Análisis de los residuales de Martingale para comprobar el ajuste del modelo al supuesto de relación log lineal de la distancia al margen con el riesgo de recidiva locorregional.

4.4.1.3. ELABORACIÓN DE UN MODELO CON FINES PREDICTIVOS PARA RECIDIVA LOCAL REGIONAL QUE INCLUYA LA DISTANCIA AL MARGEN

Para hallar un modelo predictivo se tuvieron en cuenta las **interacciones** de primer orden de la afectación de márgenes en tumores con alto grado nuclear (G3) y con sobre-expresión de HER2, tras comprobar que, en presencia de la distancia al margen, continuaban resultando significativas en el *chunk test*.

Tras combinar las variables y las interacciones de los modelos anteriores, el mejor modelo predictivo ($R^2=0,129$) incluyó las variables “Márgenes afectados”, “Distancia al margen (mm)”, “Edad al diagnóstico (años)”, “Carcinoma in situ”, “Sobre-expresión de HER2”, “Alto grado nuclear (G3)” y “Administración de sobreimpresión sobre el lecho tumoral (Boost)”, y la interacción “Márgenes x HER2” (n= 446).

$$H(t;X)=h_0(t) \times e^{(0,182 \times \text{Márgenes afectados} - 0,206 \times \text{Distancia (mm)} - 0,037 \times \text{Edad} + 0,621 \times \text{CIS} + 0,390 \times \text{HER2} + 1,181 \times \text{G3} - 2,614 \times \text{Boost} + 1,303 \times \text{Márgenes x HER2})}$$

La curva ROC del modelo anterior tuvo un área bajo la curva de 0,843 (IC95% 0,806 a 0,875); se representa en la Figura 41.

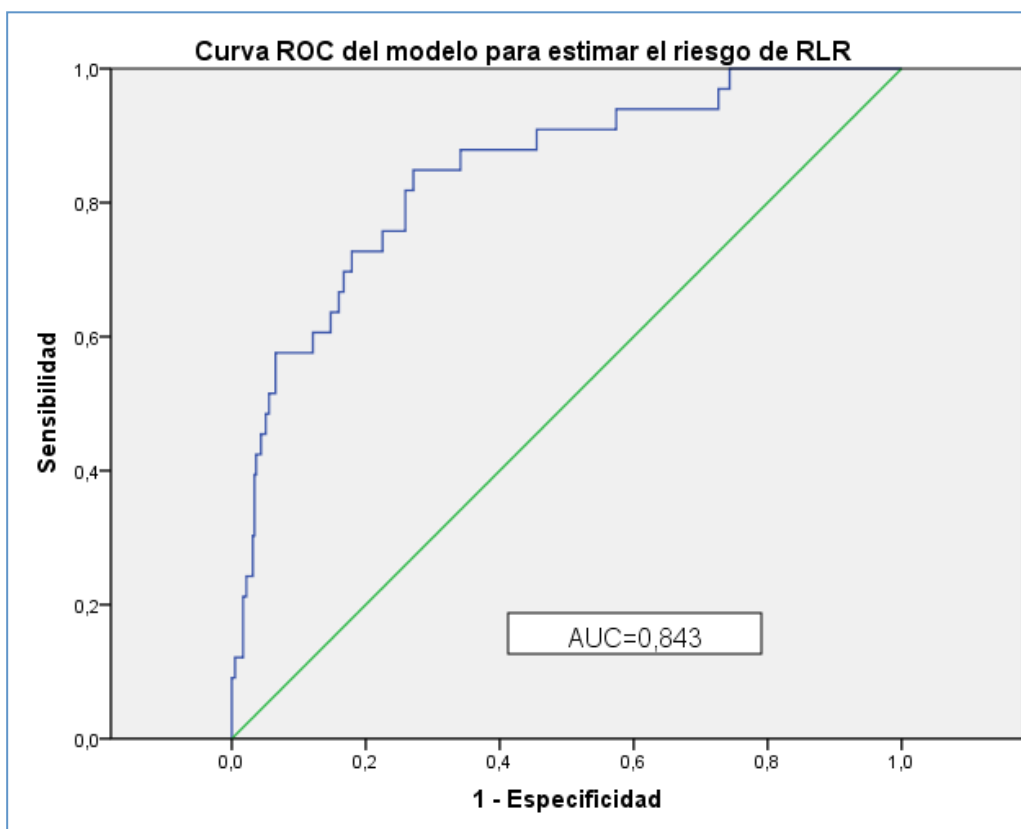


Figura 41: Curva ROC del modelo predictivo empleado para predecir recidiva locorregional. Variables incluidas: Márgenes afectados; Distancia al margen; Carcinoma in situ; Sobreexpresión de HER2; G3; Edad; Sobreimpresión del lecho ("boost") y la interacción de los márgenes afectados con la sobreexpresión de HER2.

4.4.1.4. PUNTOS DE CORTE EN LA DISTANCIA AL MARGEN PARA CONSIDERAR UN MARGEN AFECTADO

Tomando el modelo de referencia anterior, considerando arbitrariamente el coste de un falso negativo (es decir, una recidiva locorregional) como 4 veces superior a un falso positivo (es decir, un margen considerado afectado que implica una cirugía de re-escisión), habida una prevalencia de RLR durante los años que duró el seguimiento del 7,40%, se consideró como el mejor punto de corte el valor 0,045. Este punto de corte tuvo una **sensibilidad del 57,6%** (IC 95% 40,8 a 72,8%) y una **especificidad del 93,5%** (IC 95% 90,7 a 95,5%), asumiendo dichos parámetros como constantes.

Utilizando este punto de corte, se calcularon los valores que la variable “distancia al margen (mm)” debía cumplir asumiendo el tratamiento con radioterapia y “boost” como constante (Tabla 52)

Distancia al margen en milímetros umbral para valores fijos del resto de covariables del modelo predictivo, asumiendo administración de “boost”.				
CARCINOMA			G3	G1 ó G2
INFILTRANTE (pT1a o superior)	HER2 positivo	38,7 años	3,0	Libres,>0
		57,6 años	Libres,>0	Libres,>0
		77,9 años	Libres,>0	Afectados
	HER2 negativo	38,7 años	1,1	Afectados
		57,6 años	Afectados	Afectados
		77,9 años	Afectados	Afectados
	CARCINOMA IN SITU (pTis o pT1mi)	HER2 positivo	38,7 años	6,0
		57,6 años	2,7	Libres,>0
		77,9 años	Libres,>0	Libres,>0
HER2 negativo		38,7 años	3,7	Afectados
		57,6 años	0,8	Afectados
		77,9 años	Afectados	Afectados

Tabla 52: Valores de la distancia al margen en milímetros según las cuales el modelo predictivo resultaría positivo en pacientes tratadas con cirugía conservadora y posterior radioterapia y sobreimpresión del lecho. Las edades representadas corresponden a los percentiles 5, 50 y 95 de la muestra.

Los parámetros para evaluar la exactitud diagnóstica del modelo predictivo en las categorías de carcinoma infiltrante y carcinoma in situ se recogen en la Tabla 53.

Resultados

Muestra total			
Sensibilidad	57,6% (40,8 a 72,8)		
Especificidad	93,5% (90,7 a 95,5)		
Valor predictivo positivo	41,3%		
Valor predictivo negativo	96,5%		
Índice de Youden	0,511		
Carcinoma infiltrante	Carcinoma in situ		
Sensibilidad	54,2%	Sensibilidad	66,7%
Especificidad	95,9%	Especificidad	57,7%
Valor predictivo positivo	44,8%	Valor predictivo positivo	35,3%
Valor predictivo negativo	97,1%	Valor predictivo negativo	83,3%
Índice de Youden	0,501	Índice de Youden	0,244

Tabla 53: Exactitud diagnóstica del modelo predictivo para predecir recidiva locorregional con el punto de corte de 0,045 para carcinoma in situ y carcinoma infiltrante.

Para analizar la validez interna de los resultados del modelo se analizaron los casos en los que el modelo predijo correctamente el evento, desglosando en carcinoma in situ y carcinoma infiltrante (Tabla 54).

CARCINOMA INFILTRANTE	CARCINOMA		CARCINOMA IN SITU	CARCINOMA	
	RLR	No RLR		RLR	NO RLR
Test (+)	13	16	Test (+)	6	11
Test (-)	11	371	Test (-)	3	15
Total	24	387	Total	9	26

Tabla 54: Comportamiento del modelo predictivo sobre el total de casos analizados de la muestra, considerando como test positivo aquellos con valores del modelo iguales o superiores a 0,045; RLR: recidiva locorregional.

4.4.1.5. CATEGORIZACIÓN DE LA DISTANCIA AL MARGEN

Al realizar el análisis de la variable distancia al margen categorizada [10] se observó un incremento del riesgo respecto a la categoría empleada como referencia; “márgenes superiores a 10 mm”, para todas las restantes categorías, que únicamente resultó significativo para la categoría con márgenes afectados (Tabla 55).

Distancia al margen categorizada	N	Eventos	Sig.	HR	IC 95%
Márgenes afectados	47	12 (25,5%)	,012	13,714	1,78-105,78
Superior a 0 y menor o igual a 1mm	64	5 (7,8%)	,199	4,091	0,48-35,05
Superior a 1 y menor o igual a 2mm	46	4 (8,7%)	,188	4,363	0,49-39,12
Superior a 2 y menor o igual a 5mm	125	11 (8,8%)	,133	4,802	0,62-37,23
Superior a 5 y menor o igual a 10mm	138	3 (1,6%)	,883	1,185	0,12-11,39
Superior a 10mm	55	1 (1,8%)			
TOTAL	475	36 (7,6%)			

Tabla 55: Número de casos (N), porcentajes de RLR (Eventos), razones de riesgo (HR) e intervalos de confianza del mismo en función de las distintas categorías de la variable categorizada "Distancia al margen" (regresión de Cox univariante).

Las curvas de supervivencia de las distintas categorías se representan en la Figura 42. El test de Mantel Haenszel resultó significativo para detectar diferencias en el conjunto de las funciones de supervivencia de las distintas categorías.

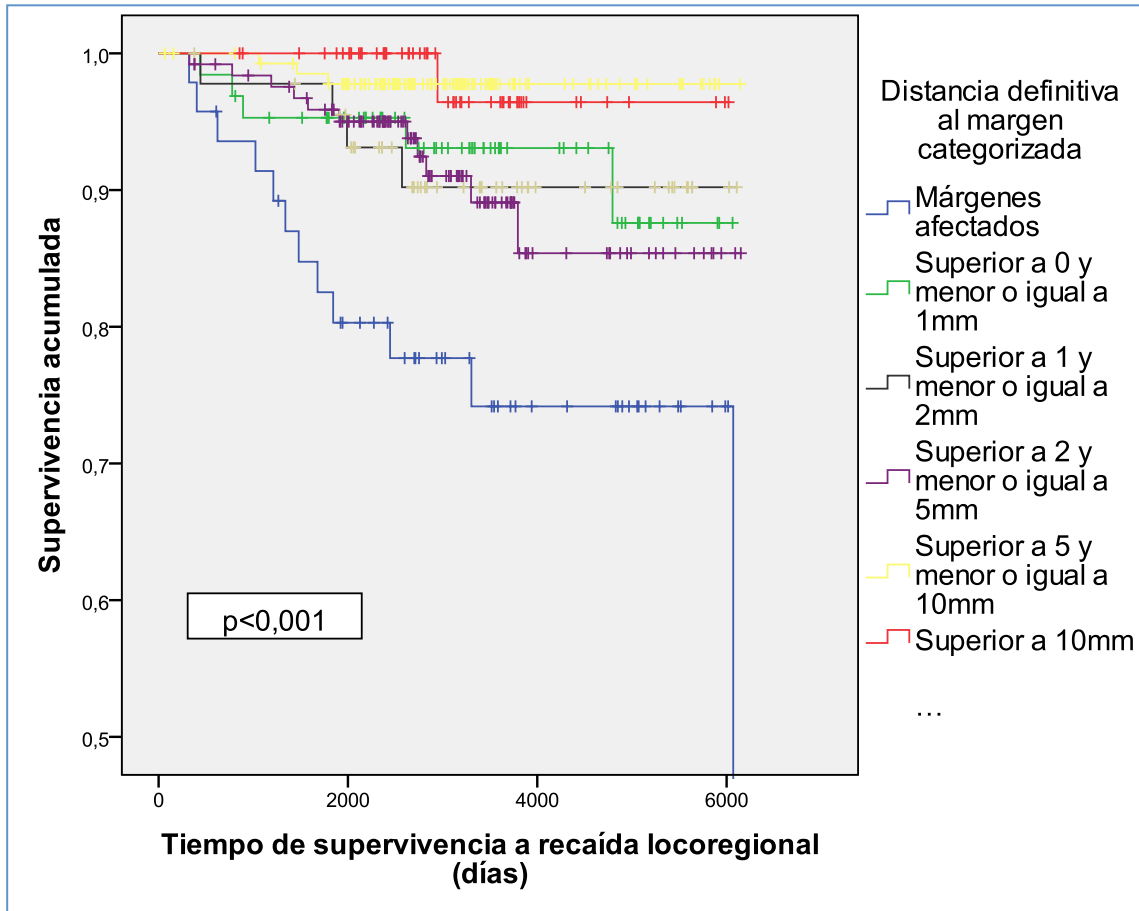


Figura 42: Representación de las funciones de supervivencia de las distintas categorías de la variable "Distancia al margen" (Kaplan Meier).

Al comparar únicamente las categorías "Superior a 0 y menor a 1mm", "Superior a 1 y menor a 2mm" y "Superior a 2 y menor a 5 mm" la prueba de significación de Mantel Haenszel no halló diferencias significativas.

Tampoco se detectaron diferencias entre las categorías "Superior a 5 y menor a 10" y "Superior a 10 mm".

4.4.1.6. CARCINOMA INFILTRANTE

La distancia al margen como variable cuantitativa resultó relacionada inversamente con el riesgo de RLR en el análisis univariante para carcinoma infiltrante (véase página 183 y siguientes).

El riesgo para cada categoría resultante al clasificar la distancia según las categorías del metanálisis de Houssami [10] se resume en la Tabla 56. Los resultados se presentan además para la subcohorte que recibió radioterapia y la que no la recibió.

El modelo que mejor poder predictivo demostró ($R^2=0,123$) en los casos de carcinoma infiltrante se compuso de las mismas variables que en el modelo general, exceptuando carcinoma in situ: “Márgenes afectados”, “Distancia al margen (mm)”, “Edad al diagnóstico (años)”, “Sobre-expresión de HER2”, “Alto grado nuclear (G3)” y “Administración de sobreimpresión sobre el lecho tumoral (Boost)”, y la interacción “Márgenes x HER2” (n= 411).

$$H(t;X)=h_0(t) \times e^{(-0,518 \times \text{Márgenes afectados} -0,197 \times \text{Distancia (mm)} -0,031 \times \text{Edad} + 0,330 \times \text{HER2} + 1,162 \times \text{G3} -2,864 \times \text{Boost} + 2,131 \times \text{Márgenes x HER2})}$$

Cohorte global de mujeres con carcinoma infiltrante							
Distancia al margen categorizada	N	Eventos	Sig.	HR	IC 95%		
Márgenes afectados	38	9 (23,7%)	,021	11,395	1,44-90,43		
>0 mm - <=1mm	52	3 (5,8%)	,397	2,662	0,28-25,64		
>1mm - <=2mm	40	3 (7,5%)	,295	3,358	0,35-34,42		
>2mm - <=5mm	113	7 (6,2%)	,304	3,003	0,37-24,45		
>5mm - <=10mm	130	2 (1,5%)	,836	0,776	0,07-8,56		
> 10mm	51	1 (2,0%)					
TOTAL	424	25 (5,9%)					
Subcohorte tratada con RT (n=724)				Subcohorte no tratada con RT (n=27)			
Distancia categorizada	Eventos	HR	IC 95%	Distancia categorizada	Eventos	HR	IC 95%
Afectados	8/32 (25%)	10,7	1,3-86,3	Afectados	1/5 (20%)	n.s.	
0-1mm	2/51 (3,9%)	1,72	0,2-19,0	0-1mm	1/1 (100%)	n.s.	
1-2mm	3/38 (7,9%)	3,35	0,3-32,4	1-2mm	0/2 (0%)	n.s.	
2-5mm	5/107 (4,7%)	2,19	0,3-18,8	2-5mm	2/6 (33,3%)	n.s.	
5-10mm	1/126 (0,8%)	0,39	0,03-6,3	5-10mm	1/3 (33,3%)	n.s.	
>10mm	1/50 (2%)			>10mm	0/1 (0%)		
TOTAL	20/404 (4,95%)			TOTAL	5/20 (25%)		

Tabla 56: Razones de riesgos para recidiva locorregional de las distintas categorías en función de la distancia al margen para los casos de carcinoma infiltrante. La categoría de referencia es la distancia superior a 10 mm.

Desglose en función del tratamiento con radioterapia. Dado el escaso tamaño muestral de la subcohorte que no recibió RT, los HR no se exponen por no ser significativos.

La curva ROC del modelo anterior tuvo un área bajo la curva de 0,843 (IC95% 0,806 a 0,875); se representa en la Figura 43. El área bajo la curva fue de 0,832 (IC95% 0,79 a 0,87). El punto de corte del modelo para un coste del falso negativo como 4 veces superior al de un falso positivo fue 0,0635. Para dicho punto de corte, la sensibilidad del modelo fue del 54,2% (IC 95% 35,1 a 72,1%) y la especificidad del 95,9% ; con un valor predictivo positivo del 44,8% y un valor predictivo negativo del 97,1%. Dichos parámetros de la exactitud diagnóstica del test coincidieron exactamente con los del modelo realizado incluyendo la muestra total (véase Elaboración de un modelo con fines predictivos para recidiva locorregional que incluya la distancia al margen).

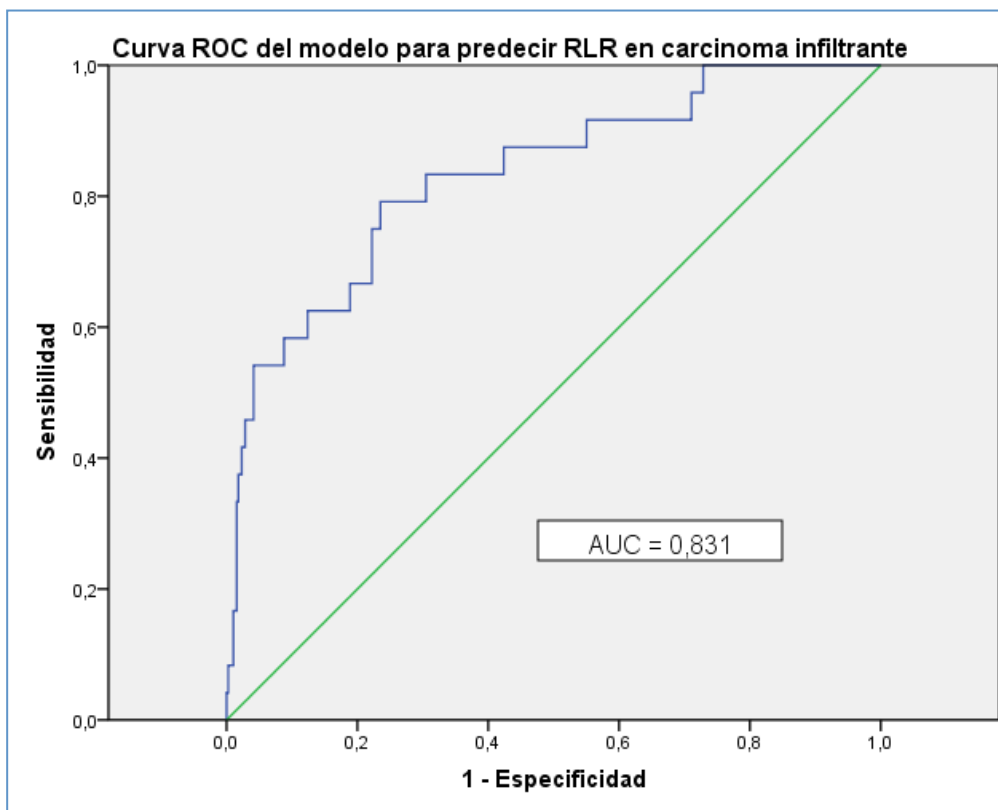


Figura 43: Curva ROC del modelo calculado para estimar el riesgo de recidiva locorregional (RLR) en los casos de carcinoma infiltrante.

4.4.1.7. CARCINOMA IN SITU

En el análisis univariante ninguna variable había resultado asociada con un modificación significativa del riesgo de RLR, RL o RR en los casos de carcinoma in situ.

Sin embargo, al analizar el efecto de la distancia al margen en presencia de factores de confusión con regresión de Cox mediante “pasos hacia atrás” (Tabla 57), el modelo global alcanzó significación estadística al incluir las variables “Distancia al margen (mm)”, “Edad” y “Sobreimpresión RT del lecho tumoral (“Boost”)”.

Análisis del efecto de la distancia al margen (mm) sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión en carcinoma in situ

	HR	IC 95%
Distancia al margen (mm)	0,770	0,58-1,02
Edad al diagnóstico	0,923	0,87-0,99
Boost	0,239	0,05-1,08
<i>Variables no incluidas: Alto grado nuclear (G3), tamaño tumoral, radioterapia, afectación axilar</i>		

Tabla 57: Análisis del efecto de la distancia al margen (mm) sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión en carcinoma in situ.

4.4.1.8. RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA

La distancia al margen (mm) se asoció con un riesgo inversamente proporcional de recidiva local en la población total de la muestra (HR 0,812; IC 95% 0,71 a 0,93) y en los casos de carcinoma infiltrante (HR 0,831; IC 95% 0,71 a 0,97) en el análisis univariante.

En presencia de factores de confusión, este efecto continuó siendo relevante desde el punto de vista estadístico (HR 0,788; IC 95% 0,68 a 0,91; valorando la confusión introducida por “Edad al diagnóstico”, “Alto grado nuclear”, “Sobre-expresión de HER2” y “Boost”; no entraron en el modelo final las variables “Márgenes afectados”, “RT”, “HT”, “Tamaño tumoral (mm)” y “Receptores de estrógenos positivos”).

Las curvas de supervivencia para recidiva local de las distintas categorías de la distancia se representan en la Figura 44.

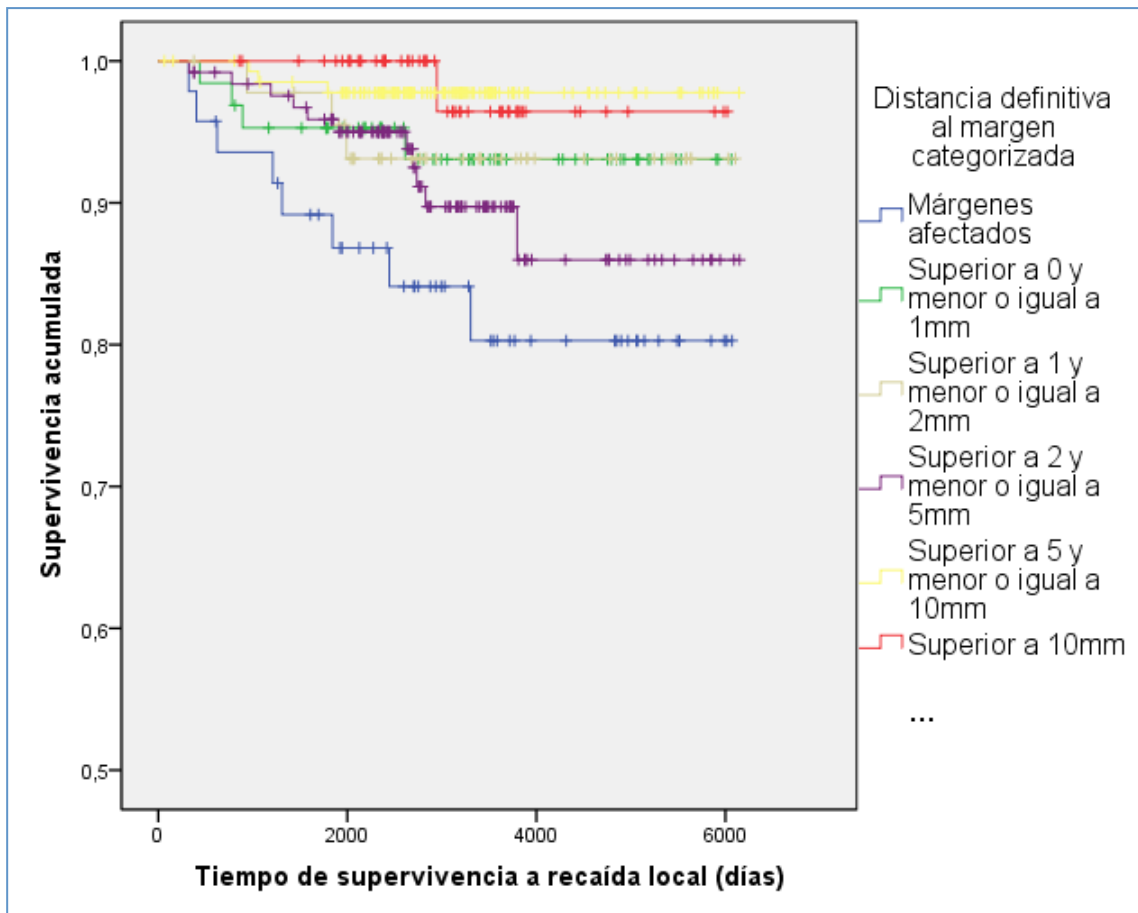


Figura 44: Riesgo de recidiva local en las distintas categorías de la distancia al margen.

4.4.1.9. RIESGO DE RECIDIVA REGIONAL EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA

La distancia al margen (mm) se asoció también con un riesgo inversamente proporcional de recidiva en las cadenas ganglionares regionales en la población total de la muestra (HR 0,717; IC 95% 0,54 a 0,96) y en los casos de carcinoma infiltrante (HR 0,699; IC 95% 0,51 a 0,95) en el análisis univariante.

Al introducir en el análisis multivariante la confusión introducida por las variables “pN”, “Márgenes afectados”, “Dosis total de RT”, “Sobreexpresión de HER2”, “Subtipo HER2 positivo (no luminal)”, “Alto grado nuclear”, “Receptores de estrógenos positivos”, “QT”, “HT”, “RT de cadenas” y “Edad”, el efecto de la distancia sobre el riesgo de recidiva regional no alcanzó significación estadística. Únicamente se alcanzó significación al excluir la variable binaria “Afectación de márgenes”. Las variables que alcanzaron significación estadística se han resumido en la Tabla 37. Las curvas de supervivencia para RR de las distintas categorías de la distancia se representan en la Figura 45.

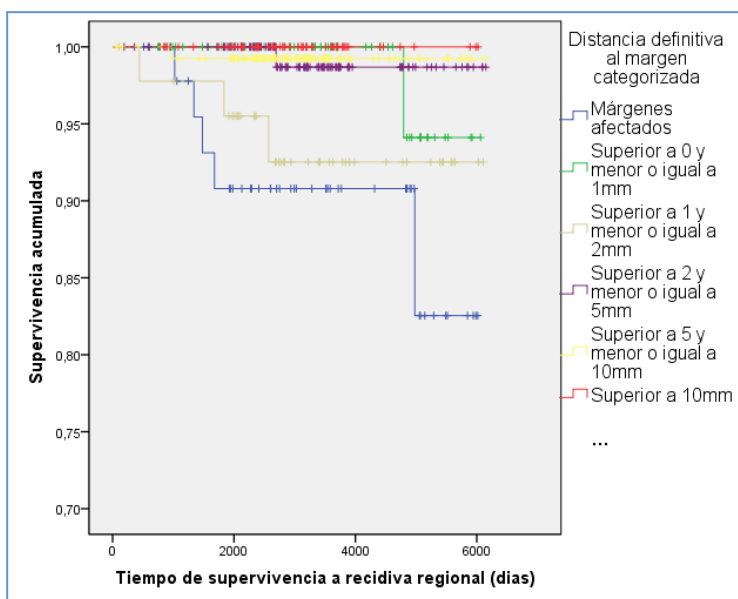


Figura 45: Curvas de supervivencia para recidiva regional según las categorías de la distancia al margen.

4.4.2. RIESGO DE METÁSTASIS A DISTANCIA EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA AL MARGEN

El efecto de la distancia al margen (mm) sobre el riesgo de recaída a distancia no alcanzó significación estadística; sin embargo, se observó una tendencia a la disminución del riesgo de metástasis según aumentaba la distancia (HR 0,931; IC 95% 0,85 a 1,02).

La distancia al margen tampoco alcanzó significación estadística en presencia de variables de confusión; ni siquiera al sustituir la variable “Margen afectado” por la distancia.

No obstante, las categorías de la distancia al margen tendieron a presentar un cierto incremento del riesgo no significativo a partir de 2 mm de distancia, como se observa en la Figura 46.

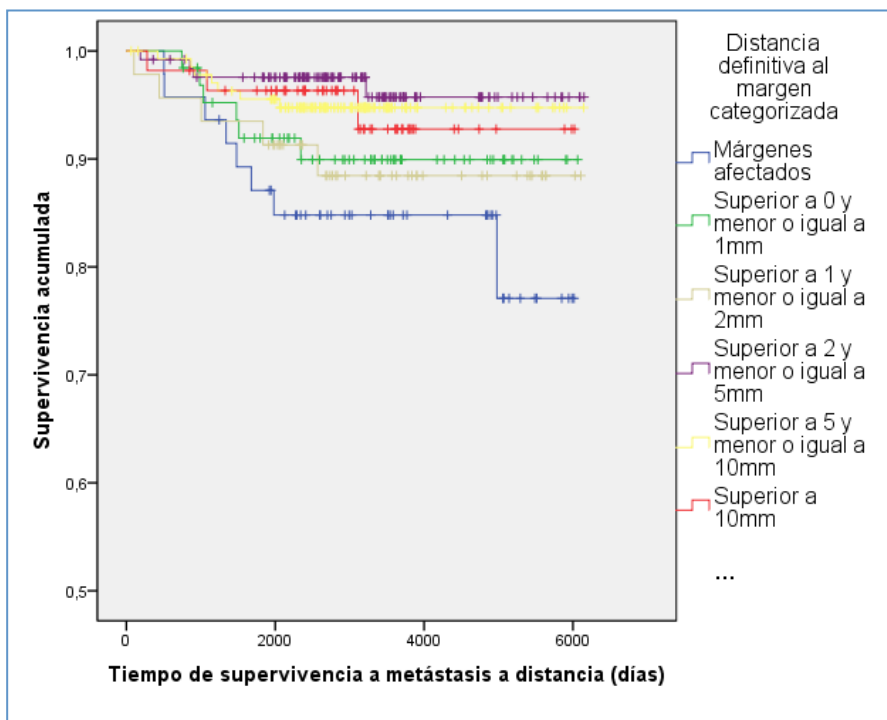


Figura 46: Curvas de supervivencia a metástasis a distancia de las distintas categorías de la distancia al margen.

4.4.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA AL MARGEN

El aumento de la distancia al margen (mm) tuvo un efecto protector sobre el riesgo de presentar cualquier tipo de recaída en la muestra total (HR 0,885; IC 95% 0,82 a 0,96) y también en la muestra con carcinoma infiltrante (HR 0,901; IC 95% 0,83 a 0,98).

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años de las distintas categorías se resumen en la Tabla 58.

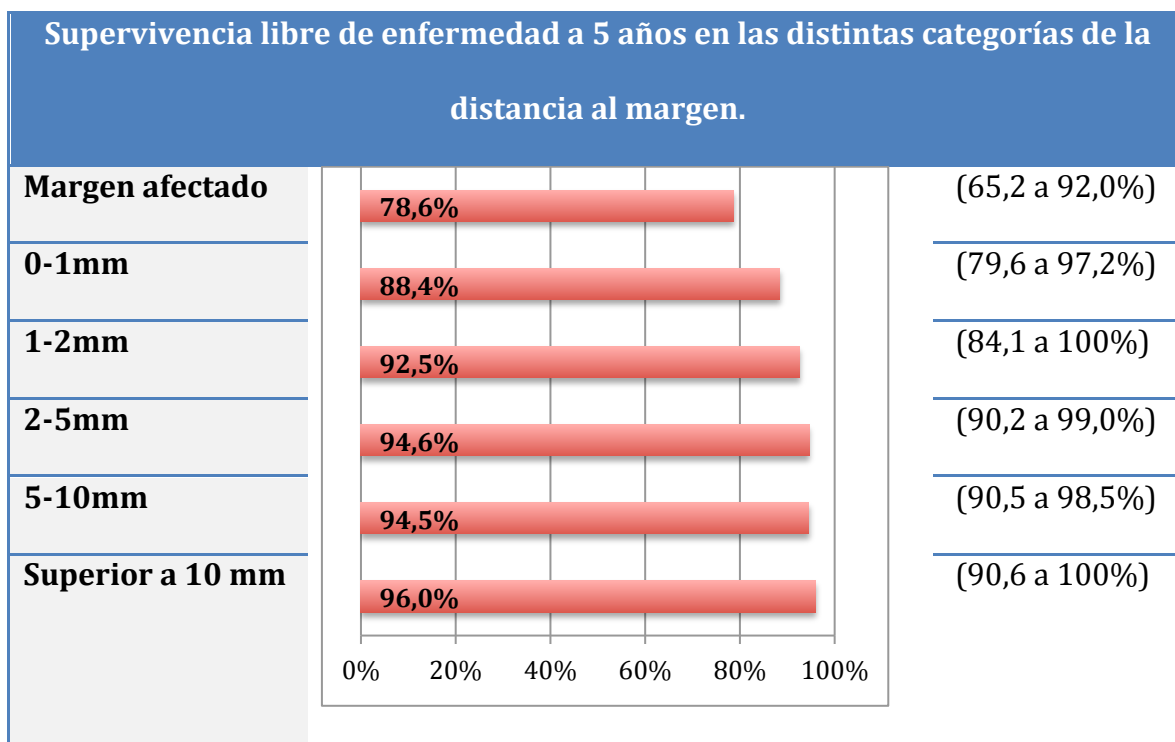


Tabla 58: Tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de las distintas categorías de la distancia al margen.

La SLE durante todo el seguimiento para las categorías de la distancia se representan en la Figura 47.

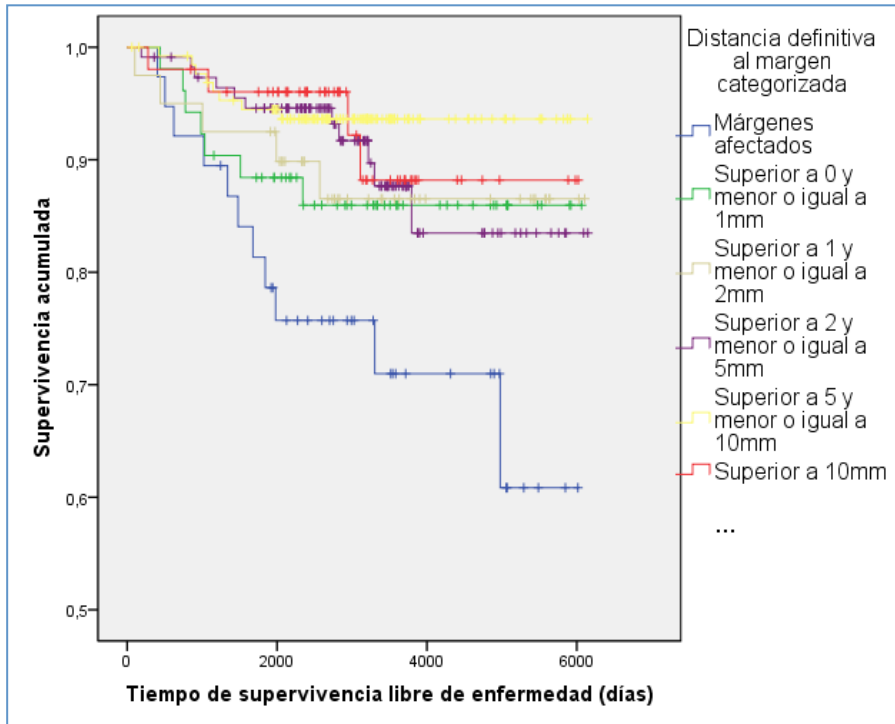


Figura 47: Funciones de supervivencia libre de enfermedad de las distintas categorías de la distancia al margen.

4.4.4. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA AL MARGEN

Como se ha visto en la página 183 y siguientes, el efecto de la distancia del tumor al margen quirúrgico no resultó estadísticamente significativo en el análisis univariante. Sin embargo, analizando los datos se observa una tendencia a la disminución del riesgo de mortalidad por cualquier causa y mortalidad por cáncer de mama según aumenta la distancia al margen (Tabla 43). Esta tendencia se observa en los casos con carcinoma infiltrante (Tabla 45).

Tampoco se observó un efecto significativo de la distancia al margen en el análisis multivariante.

Las tasas de supervivencia global y de supervivencia específica al cáncer de mama de las categorías de la distancia a 5 años se reflejan en la Tabla 59. Las curvas de

supervivencia global y de supervivencia específica al cáncer de mama se representan en la Figura 48.

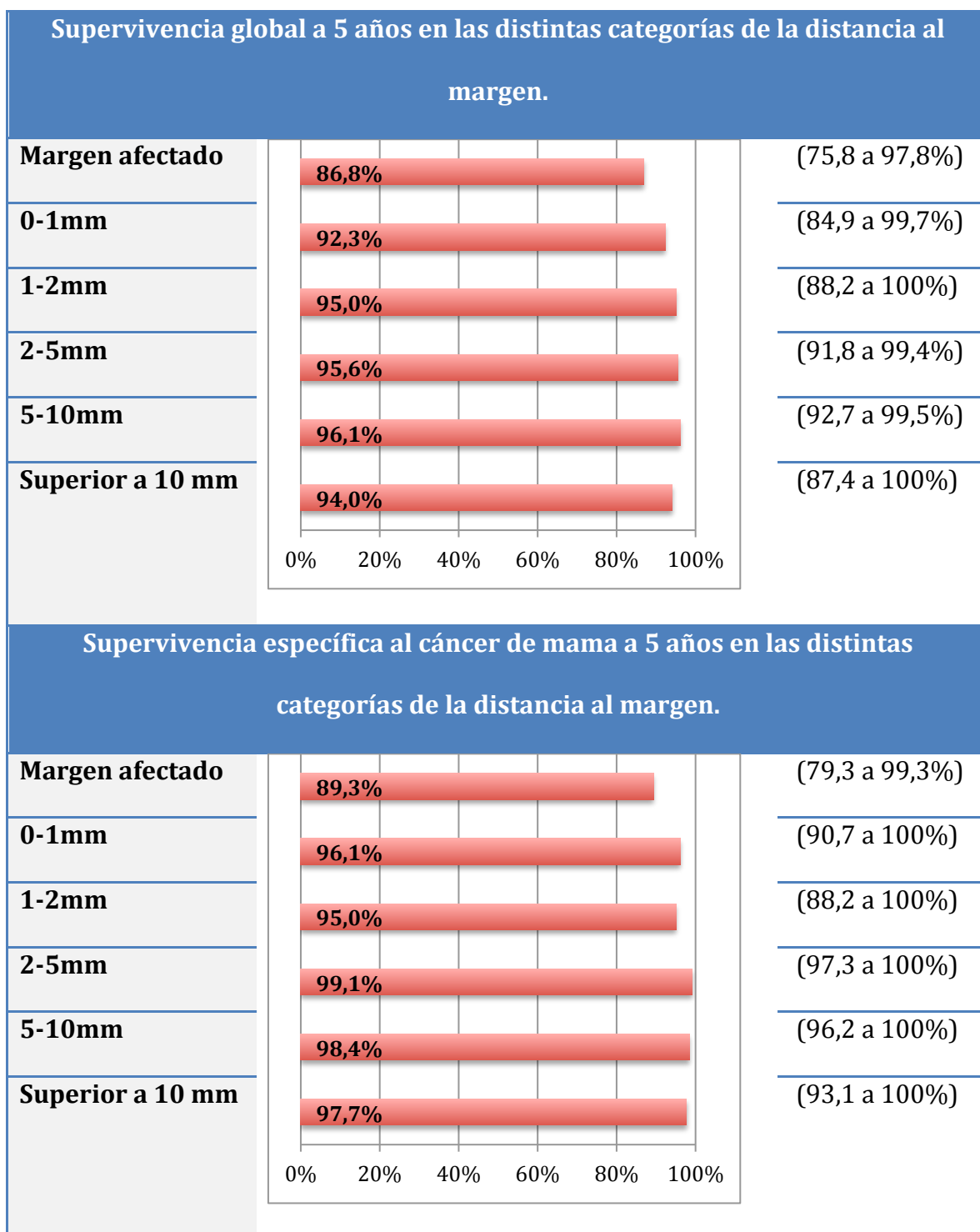


Tabla 59: Supervivencia global y supervivencia específica al cáncer de mama, ambas a 5 años, de las distintas categorías de la distancia al margen.

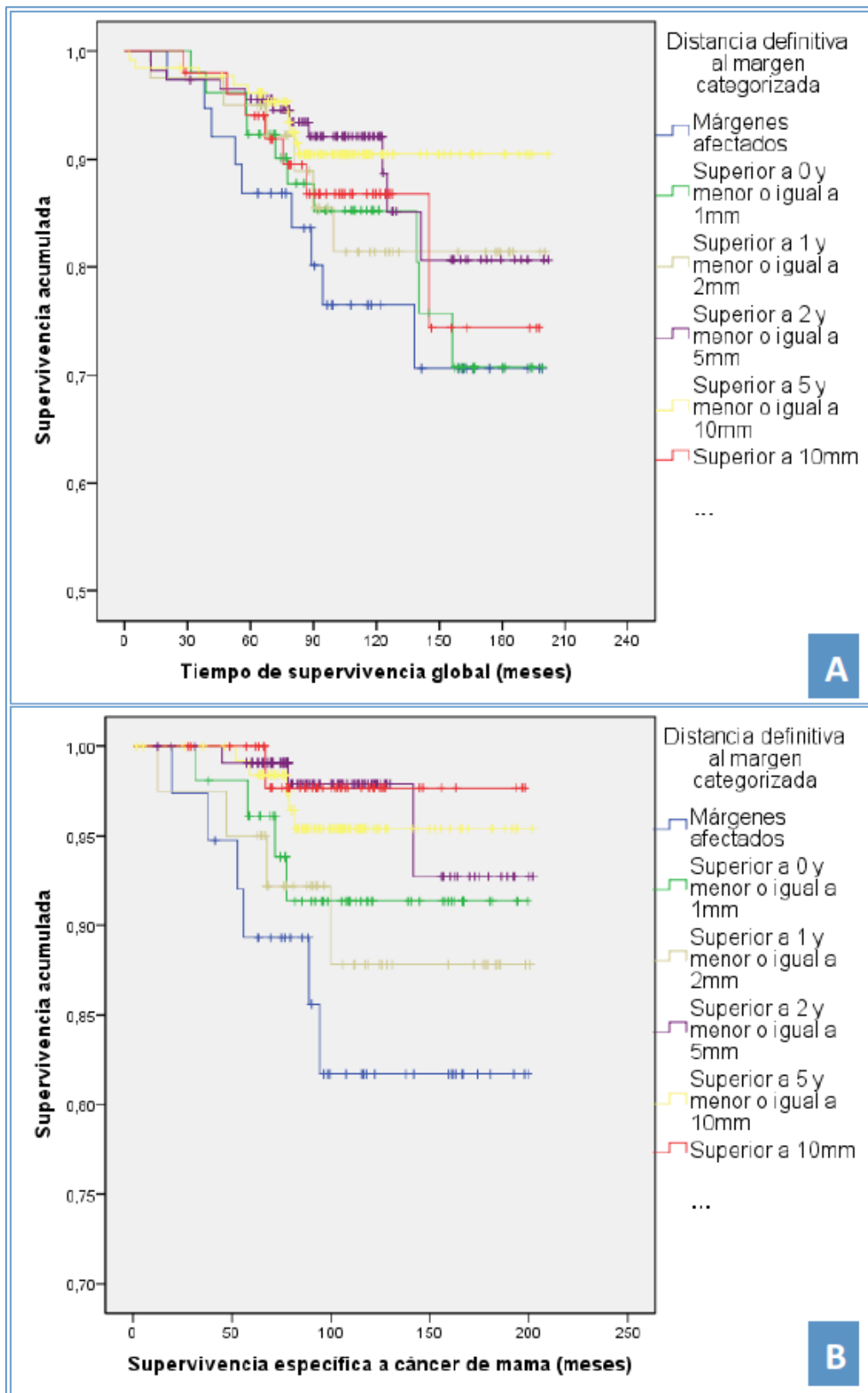


Figura 48: A) Funciones de supervivencia global para las distintas categorías de la distancia al margen. B) Funciones de supervivencia específica al cáncer de mama. Nótese que la escala es diferente que en la primera gráfica.

4.5. EFECTO DE LA AMPLIACIÓN DE MÁRGENES SOBRE EL RIESGO DE RECIDIVA

4.5.1. ESTADO DE LOS MÁRGENES EN LA PIEZA INICIAL Y RIESGO DE RECIDIVA LOCORREGIONAL

En la pieza inicial de la cirugía conservadora, la presencia de un margen afectado por carcinoma ductal in situ fue un factor de riesgo para aparición de RLR. La distancia al margen en la pieza inicial se registró en un 84,2% (709/842) de los casos de la muestra (véase Tabla 14). El efecto de los diversos parámetros de la pieza inicial sobre el riesgo de RLR se representa en la Tabla 60.

Relación de diversos parámetros de las piezas iniciales de cirugía conservadora con el riesgo de RLR		
Variable	HR	IC 95%
Afectación del margen		
<i>Carcinoma in situ</i>	3,71	2,1 a 6,6
<i>Carcinoma infiltrante</i>	1,64	0,8 a 3,6
Tipo de afectación		
<i>Focal</i>	2,07	1,1 a 4,1
<i>Moderada</i>	4,43	1,3 a 15,4
<i>Extensa</i>	3,49	1,7 a 7,0
Distancia al margen pieza inicial (mm)	0,75	0,6 a 0,9
<i>Variables sin relación: Empleo de tinta en el margen; localización del margen afecto</i>		

Tabla 60: Relación de diversos parámetros de las piezas iniciales de cirugía conservadora con el riesgo de recidiva locorregional (análisis univariante).

La distancia al margen en la pieza inicial se asoció también con una disminución del riesgo de RLR del 25% por cada mm que se amplió la distancia (HR 0,750; IC 95% 0,64 a 0,88).

Seleccionando únicamente los casos que tuvieron márgenes finales libres (es decir, tras las sucesivas ampliaciones), el efecto de la distancia al margen en la pieza inicial mantuvo significación estadística (HR 0,80; IC 95% 0,68 a 0,93).

En los casos con márgenes finales libres también se asociaron con un incremento de riesgo de RLR la afectación de un margen por carcinoma in situ en la pieza principal de la cirugía inicial, y la extensión del margen afectado en la misma pieza continuó siendo relevante, como se representa en la Figura 49.

Resultados

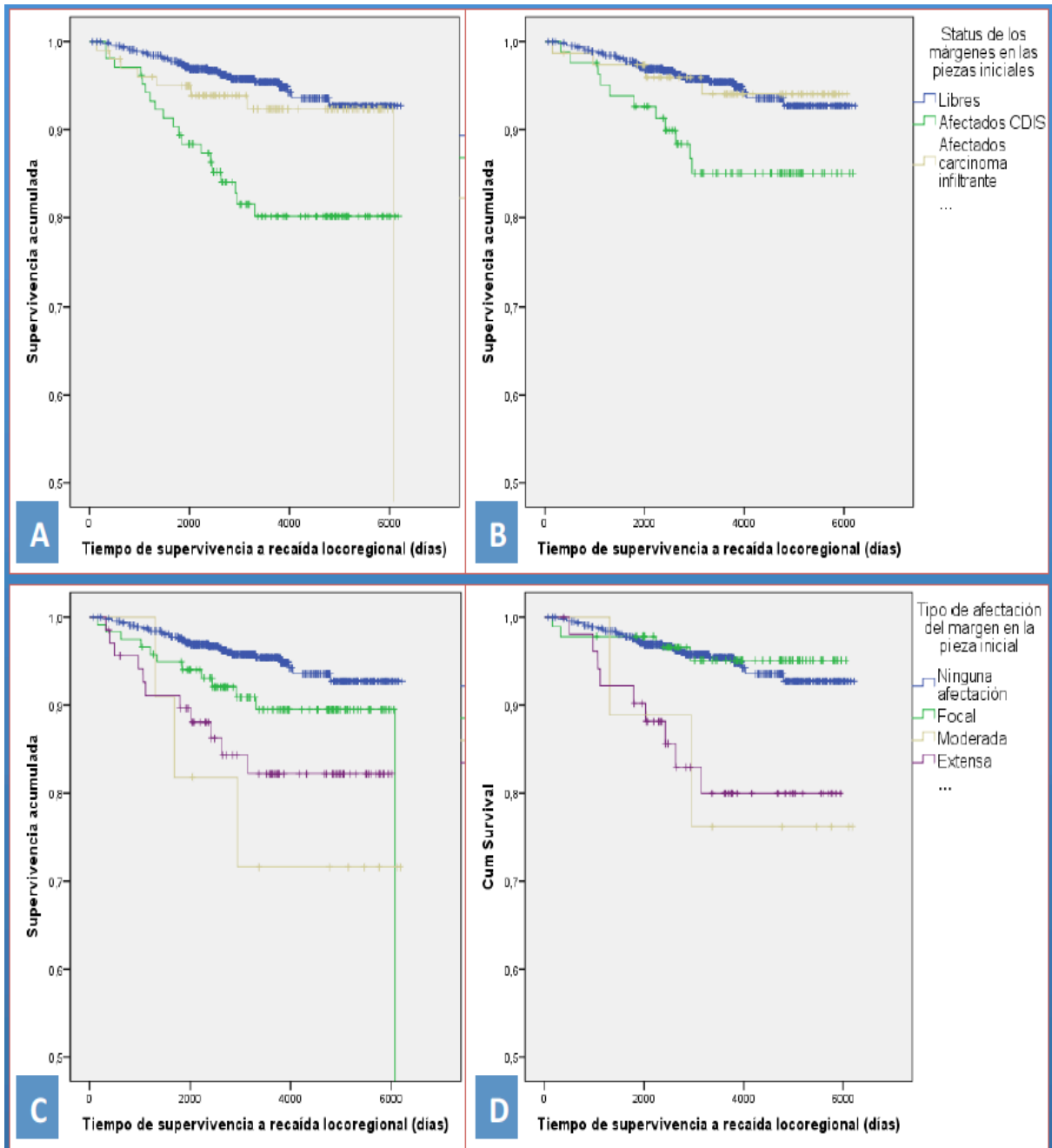


Figura 49: A y B) Riesgo de RLR en función del estado de los márgenes en la pieza principal de la cirugía inicial en todos los casos (A) y en los casos con márgenes finales libres (B). C y D) Riesgo de RLR en función de la extensión de la afectación del margen en la pieza principal de la cirugía inicial en todos los casos (C) y en los casos con márgenes finales libres (D).

4.5.2. REALIZACIÓN DE AMPLIACIÓN INTRAOPERATORIA Y RIESGO DE RECIDIVA LOCORREGIONAL

La realización de ampliaciones de márgenes intraoperatorias se asoció a una tendencia en la disminución del riesgo de RLR que no alcanzó significación estadística (HR 0,63; IC 95% 0,33 a 1,23). Tampoco difirieron las curvas de supervivencia significativamente al seleccionar únicamente los casos en los que el margen de resección de la pieza principal estaba afectado (Figura 50).

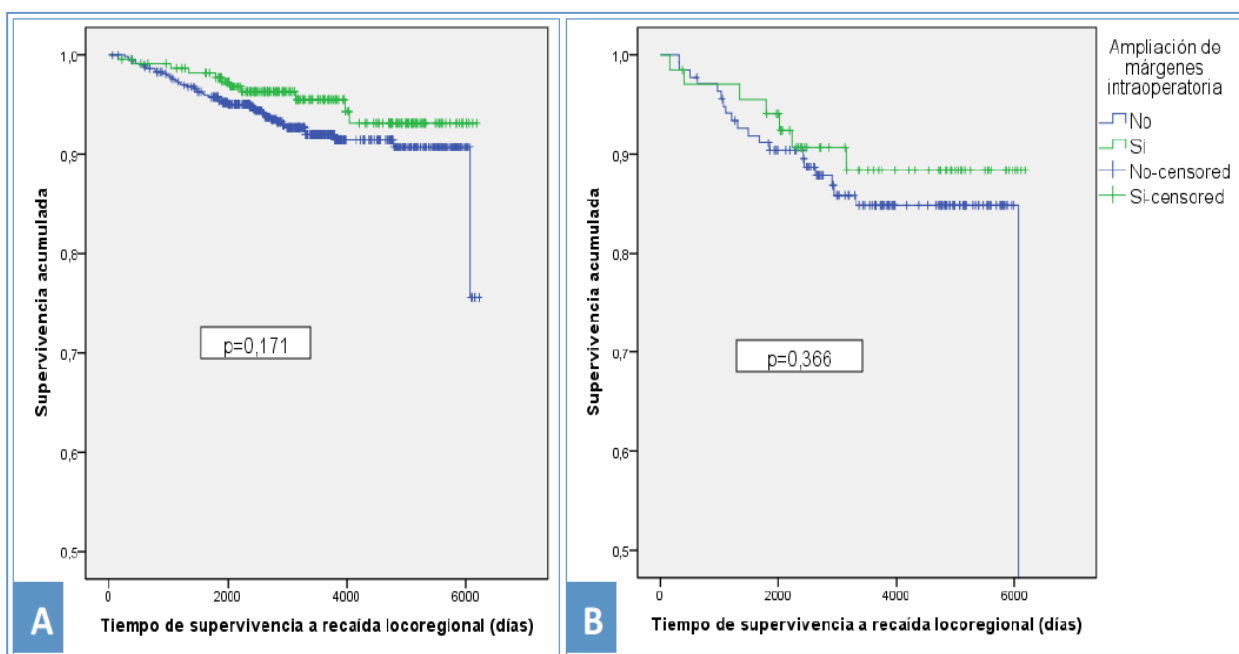


Figura 50: Supervivencia a recidiva locoregional en función de la realización de ampliaciones intraoperatorias. A) Muestra total. B) Muestra con márgenes afectados en las piezas principales de la cirugía conservadora.

La presencia de tumor en la ampliación intraoperatoria tendió a incrementar el riesgo de RLR (HR 2,34; IC 95% 0,62 a 0,81). La afectación del margen externo de la ampliación se asoció estadísticamente con un incremento del riesgo de RLR (HR 6,44; IC 95% 1,71 a 24,29).

4.5.3. REALIZACIÓN DE CIRUGÍA DE AMPLIACIÓN DE MÁRGENES (RE-ESCISIÓN) Y RIESGO DE RECIDIVA LOCORREGIONAL

En el conjunto de la muestra, las mujeres que requirieron cirugía de ampliación de márgenes presentaron una tendencia a un mayor riesgo de RLR (HR 1,60; IC 95% 0,88 a 2,90).

Sin embargo, seleccionando únicamente las mujeres con afectación de márgenes en la cirugía inicial (n=146), realizar una re-escisión mostró una tendencia a disminuir el riesgo de RLR que no resultó significativa, como se observa en la Figura 51 (HR 0,65; IC 95% 0,26 a 1,61).

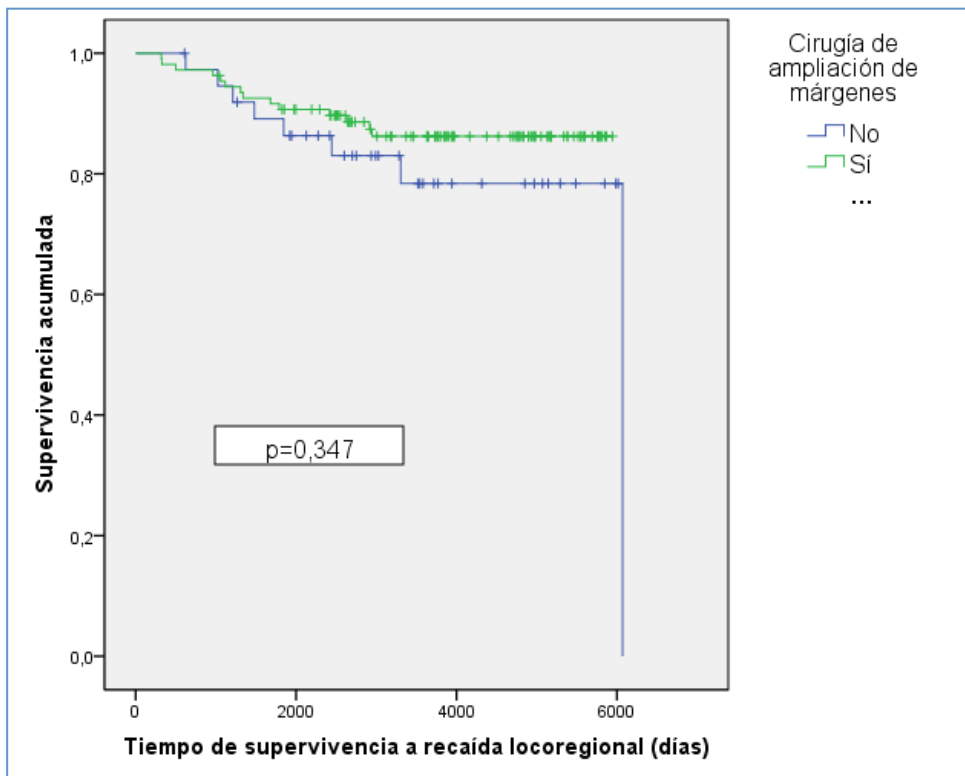


Figura 51: Efecto de la ampliación de márgenes sobre el riesgo de recidiva locoregional en mujeres con márgenes afectados en la cirugía inicial.

Seleccionando los casos en los que se realizó cirugía de re-escisión, se observó un incremento del riesgo de RLR en aquellas ampliaciones en las que quedaba tumor residual (HR 7,58; IC 95% 2,54 a 22,67). La supervivencia a RLR a 5 años en las mujeres que tuvieron tumor residual fue del 77,4% (IC 95% 92,4 a 62,4%). Las curvas de supervivencia de las mujeres que tuvieron tumor residual y las que no tuvieron se representan en la Figura 52.

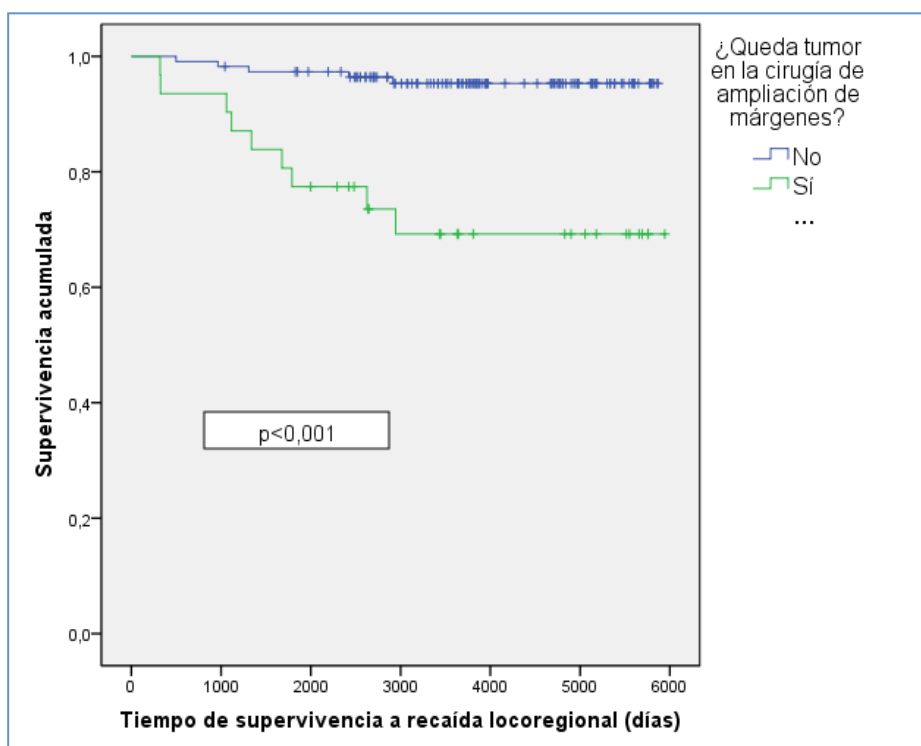


Figura 52: Efecto de la persistencia de tumor residual en la cirugía de re-escisión sobre el riesgo de recidiva locoregional.

La afectación del margen externo no se asoció significativamente con un riesgo mayor de RLR (HR 1,18; IC 95% 0,96 a 1,44). El aumento de la distancia del tumor al margen externo de la pieza de re-escisión presentó una tendencia a disminuir el riesgo de RLR que no alcanzó significación estadística (n=27; HR 0,95; IC 95% 0,80 a 1,12).

4.5.4. VARIABLES COMPUESTAS RELACIONADAS CON LA AMPLIACIÓN DE MÁRGENES Y RIESGO DE RECIDIVA LOCALREGIONAL

Para todos los tumores con márgenes libres se calculó el **momento en el que se alcanzó el status de margen libre**, definido como la primera pieza quirúrgica en la que no había tumor en el margen.

Los tumores que alcanzaron el status de margen libre en la pieza inicial presentaron una tendencia no significativa a un menor riesgo de RLR que los pacientes en los que este status se alcanzó en la ampliación intraoperatoria (HR 1,29; IC 95% 0,45 a 3,68) o en la cirugía de re-escisión (HR 1,93; IC 95% 0,93 a 3,98). Las funciones de supervivencia no difirieron en conjunto significativamente ($p=0,195$) (Figura 53).

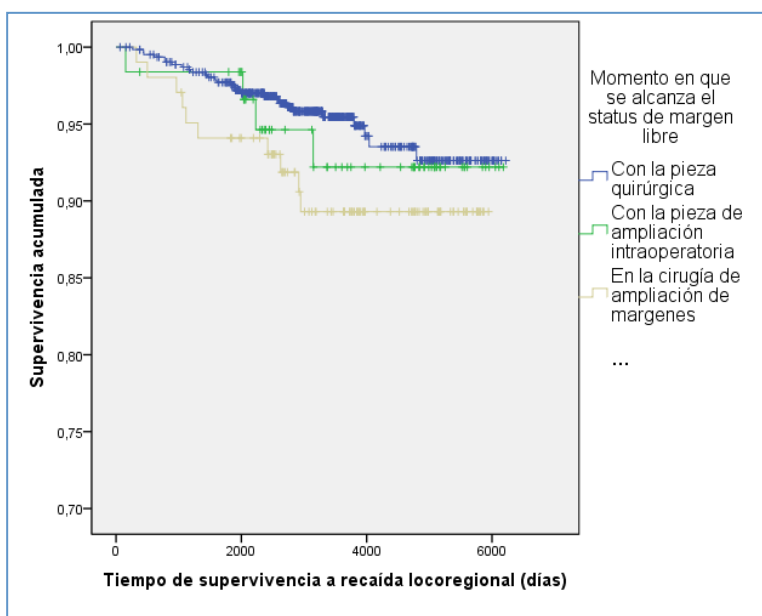


Figura 53: Pieza quirúrgica en la que se alcanza el status de margen libre y riesgo de recidiva locoregional.

Computando la ampliación intraoperatoria y la cirugía de re-escisión como “**intervenciones de ampliación**”, las mujeres a las que se realizaron dos intervenciones de ampliación presentaron un incremento del riesgo de RLR que no resultó estadísticamente significativo (Figura 54).

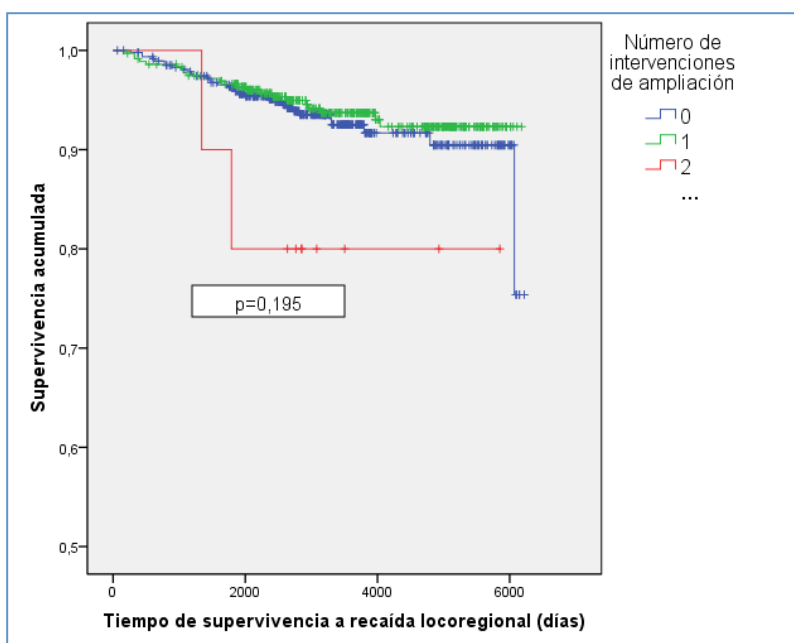


Figura 54: Número de intervenciones de ampliación de márgenes realizadas y riesgo de recidiva locoregional.

Tener una **ampliación de márgenes sin tumor** (bien intraoperatoria, bien en la cirugía de re-escisión) se asoció con una disminución del riesgo de RLR (HR 0,56; IC 95% 0,31 a 1,01).

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para analizar el efecto de la distancia al margen sobre la supervivencia al cáncer de mama y el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión se diseñó un **estudio de cohortes retrospectivas** sobre una muestra consecutiva de pacientes intervenidas en la Unidad de Mama de un centro terciario español.

La **población** final del estudio se compuso de 842 tumores de 819 pacientes, incluyendo todos los tumores sucesivamente registrados en una base de datos interna que reunían los criterios de inclusión en ausencia de algún criterio de exclusión. El último gran meta-análisis que recogió información acerca del efecto de los márgenes sobre recidiva local [10] reunió información de 33 artículos, con una mediana de 701 casos (rango 79 a 3899), inferior al tamaño muestral del presente estudio.

Dentro del estudio, se planeó comparar el riesgo de RLR en la cohorte con márgenes afectados con la cohorte de márgenes libres, y secundariamente otros eventos terminales, como recidiva local, recidiva regional, metástasis a distancia, SLE, SG y supervivencia específica al cáncer de mama. Posteriormente, se analizó el efecto de la distancia al margen sobre el riesgo de RLR en presencia de factores de confusión.

El criterio temporal permitió recoger casos de cáncer de mama intervenidos quirúrgicamente entre 2000 y 2011, de los cuales se podía obtener un seguimiento mínimo de 5 años. La mediana de seguimiento fue de 106,4 meses (8,86 años),

cercano a los 110 meses que resultaron ser el percentil 75 de los estudios incluidos en el metanálisis de Houssami [10].

Para evitar sesgos de selección, se estableció como criterio de exclusión el seguimiento disponible inferior a dos años, pero se incluyeron los casos incluidos en el estudio con seguimientos perdidos (1,2%), siempre que el seguimiento disponible fuese superior a dos años. La mediana de seguimiento en estos casos fue de 68,5 meses (rango 26,5 a 149,3 meses). Por tanto, la proporción de casos con seguimientos perdidos incluidos en el estudio y la mediana de seguimiento de los mismos parece aceptable.

Se incluyeron casos tratados con cirugía conservadora, incluyendo tumores heterogéneos tratados de muy diversas maneras. Se analizaron multitud de variables de confusión. Esto permitió minimizar el sesgo a la hora de identificar el papel real que tiene la afectación del margen quirúrgico sobre el riesgo de recidiva locorregional.

Se excluyeron del estudio los tumores de estirpe no epitelial (sarcomas, linfomas y otros tumores de la mama) por sus diferencias en cuanto a los mecanismos patogénicos y la relación del status del margen con el riesgo de RLR. También se excluyó el carcinoma lobulillar in situ puro, por la tendencia a considerarlo como una lesión premaligna y a recomendar la realización de biopsias quirúrgicas únicamente en determinados casos [11, 35]. Se incluyeron tumores de estirpe glandular con histologías menos frecuentes (medular, colide, tubular...), por incluirse estos tumores en los principales documentos de consenso que establecen recomendaciones sobre márgenes en cáncer de mama.

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

5.2.1. VARIABLES INDEPENDIENTES: ESTADO DE LOS MÁRGENES, DISTANCIA AL MARGEN

5.2.1.1. AFECTACIÓN DE MÁRGENES

Se empleó un criterio restrictivo para considerar un margen afectado, utilizando la definición propuesta por los últimos documentos de consenso (“*no ink on tumor*”) y exigiendo que no hubiese ampliaciones complementarias con márgenes negativos para considerar el status de un margen como afectado.

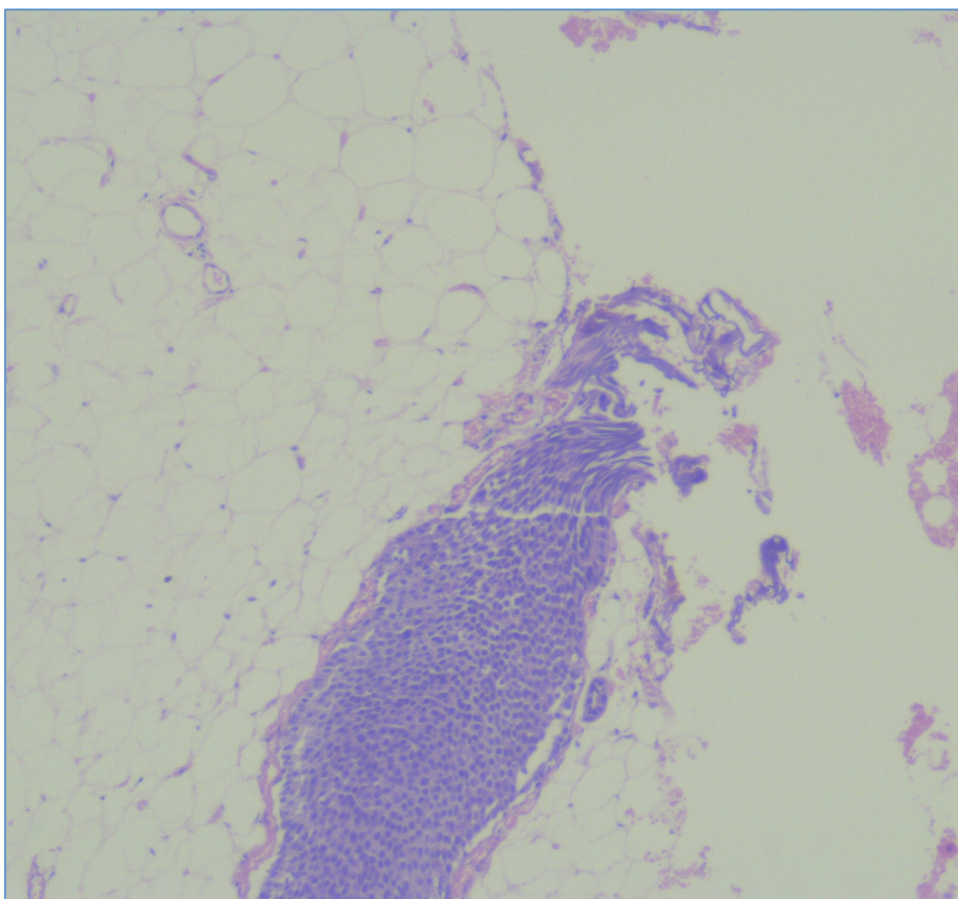


Figura 55: Afectación focal de un margen por carcinoma intraductal. Se observan los cambios iatrogénicos sobre el margen quirúrgico y la presencia de células tumorales en un único conducto mamario que alcanza el margen.

Aún así, la proporción de tumores con márgenes afectados fue de un 5,6%. Este porcentaje es menos de la mitad que en el meta-análisis de Houssami, donde la proporción de tumores con márgenes afectados según esta definición fue de un 12,5% [10]. Más recientemente, los resultados de Behm y cols. para RLR incluían únicamente un 1,9% de casos con afectación final del margen [21].

El tipo y la extensión de la afectación del margen fue recogido en estos casos (Figura 55).

5.2.1.2. DISTANCIA AL MARGEN

Fue posible obtener una distancia al margen tras las sucesivas ampliaciones únicamente en un 56,4% de la muestra.

En un 36% se consideró que no era posible obtener una distancia por la existencia de ampliaciones sin tumor residual. Lógicamente, este hecho anula la posibilidad de cálculo de una distancia al margen final. Sin embargo, llama la atención que, en general, la mayoría de los estudios que hablan de la distancia al margen no describen el manejo que realizan de estos casos; si se incluyen o no en la valoración del efecto de la distancia al margen sobre el riesgo de RLR.

La información sobre la distancia al margen se pudo obtener de los informes de Anatomía Patológica únicamente en un 28,6% de los casos. El motivo de este hecho, al margen de ampliaciones negativas posteriores, es el empleo durante mucho tiempo de una descripción categórica de los márgenes (“libres”, “afectados”, “próximos”) en estos informes.

No obstante, se pudo obtener una distancia válida al revisar retrospectivamente los cristales almacenados en un porcentaje elevado de casos (27,8% del total de la muestra). Se revisaron los cristales de 280 tumores, hallando una distancia válida en el 83,6% de estos cristales. El software empleado permitió analizar con precisión la distancia al margen (Figura 56).

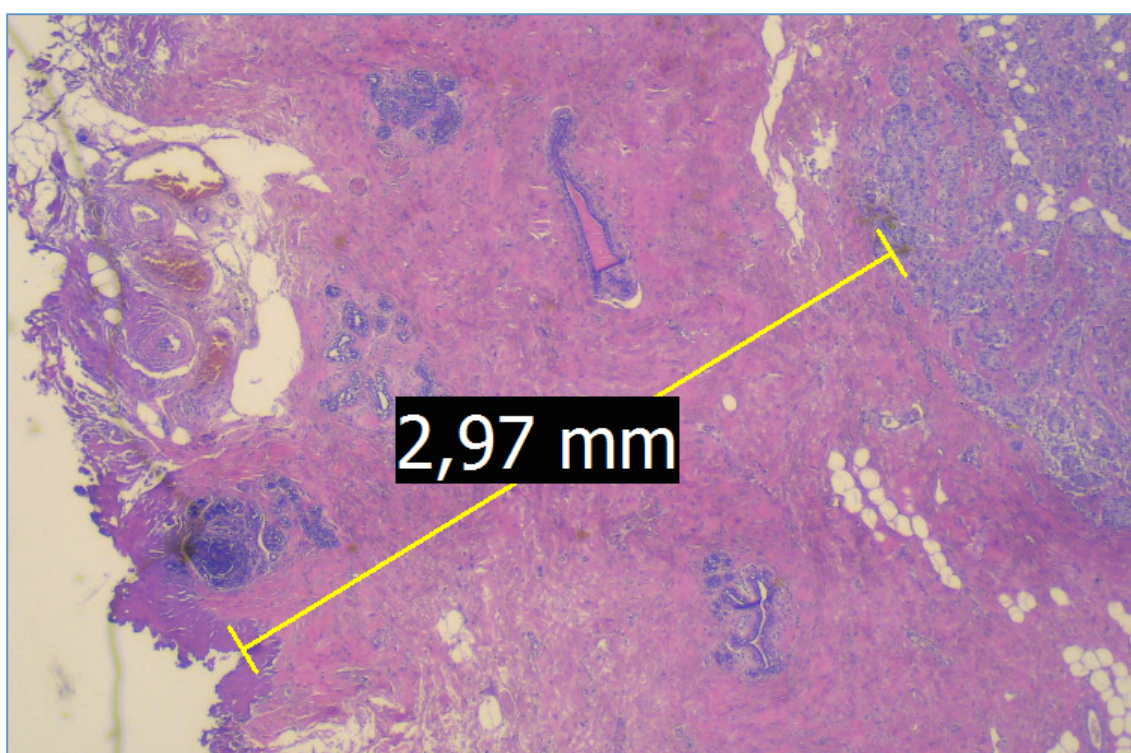


Figura 56: Medición de la distancia al margen mediante el software LAS EZ.

En 46 casos en los que se revisaron los cristales no se pudo determinar una distancia válida, por no haber cristales con tumor y pieza simultáneamente. Esto se puede deber a la lejanía del tumor al margen quirúrgico, de forma que en piezas grandes puede no ser posible tallar el espécimen quirúrgico incluyendo tumor y margen en un mismo corte. Probablemente en estos tumores la distancia supere en general los 10 mm. Este hecho podría sesgar los resultados en contra de los grupos con mayor distancia.

5.2.2. VARIABLES RESULTADO

En la Tabla 19 se han resumido los principales eventos durante el seguimiento. La proporción de casos con **recidiva locorregional**, con una mediana de seguimiento de 8,86 años, fue del 6,7%. En el estudio de Behm y cols., con una media de seguimiento de 7,9 años, la proporción de RLR fue únicamente de un 3,8%, si bien la mitad de casos incluidos fueron tratados con mastectomía [21]. Anteriormente, en los datos del grupo colaborativo danés publicados por Ewertz y cols., se describe un porcentaje de RLR del 6,74% para las mujeres de las que se dispone información acerca de los márgenes, con una mediana de seguimiento de 8,5 años [36]. Estos datos son idénticos a nuestro estudio.

Las proporción de casos con **recidiva local** fue del 5,3%. Esta cifra coincide exactamente con la mediana de las proporciones de RL de los estudios incluidos en el meta-análisis de Houssami [10].

La proporción de casos con recidiva regional fue del 2,1%. La proporción de casos con metástasis a distancia fue del 7,8%. La mortalidad por cáncer de mama fue del 5,6%.

5.2.3. COVARIABLES Y FACTORES DE CONFUSIÓN

5.2.3.1. ANTECEDENTES CLÍNICOS

La **edad** media de los pacientes incluidos fue de 57,6 años. Un 6,7% de los tumores se diagnosticaron en pacientes jóvenes (menores de 40) según la definición de la Conferencia Internacional de Consenso para el cáncer de mama en mujeres jóvenes, BCY1. En esta misma Conferencia se estimaba una proporción de casos en

menores de 40 años del 7% [37]. Un 3,1% de los tumores incluidos en el estudio se diagnosticaron en pacientes mayores de 80 años, umbral generalmente utilizado en estudios sobre cáncer de mama en la paciente anciana [38].

No se recogió ningún caso de cáncer de mama en el **varón**. Probablemente esto se deba al hecho de que los varones normalmente no se intervienen en los servicios de ginecología; el punto de partida de los datos del estudio fue una base de datos interna de la Unidad de Mama de Ginecología.

La proporción de mujeres con **mutaciones oncogénicas conocidas** al término del seguimiento fue únicamente del 2,0% (16/819). Sólo para mutaciones de BRCA1 y BRCA2, se estima una incidencia en la población con cáncer de mama del 3% [39]. Generalmente estas mujeres suelen presentar tumores más agresivos y tratarse con más frecuencia con tratamientos radicales. Además, el estudio de estos genes no se contemplaba habitualmente en nuestro ámbito en la mayoría de los años del estudio, sino que se ha incorporado a la práctica habitual en los años sucesivos.

5.2.3.2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Un 46,2% de los casos se estudiaron con **resonancia magnética** previo a la cirugía. La realización de la misma como estudio de extensión se generalizó en los últimos años del estudio. En un 56,5% de los casos se disponía de estudio positivo previo mediante **BAG o PAAF**; esto también se generalizó durante los años finales recogidos en el estudio (Figura 7). El elevado número de **biopsias escisionales** incluidas en el estudio se debe al criterio temporal establecido para la selección de pacientes.

La mayoría de reintervenciones se realizaron en mujeres sin estudio histológico o citológico positivo, y sin resonancia magnética previa. Sin embargo, ni la realización de resonancia como estudio de extensión, ni la ausencia de estudio previo positivo para malignidad (es decir, la realización de biopsia escisional) se asociaron significativamente con un incremento del riesgo de RLR en el estudio univariante (Tabla 22).

5.2.3.3. CARCINOMA INFILTRANTE, CARCINOMA IN SITU Y COMPONENTE INTRADUCTAL EXTENSO

La muestra se compuso de tumores principalmente infiltrantes (88,7%), si bien incluyó también un 11,3% de tumores in situ o microinfiltrantes.

Se decidió clasificar los **tumores microinfiltrantes** junto al carcinoma in situ por su similitud histológica. La detección de componente microinfiltrante en el estudio histológico probablemente sea una cuestión de probabilidad. Se ha descrito un 2% de riesgo de afectación axilar en tumores que no rebasaban la membrana basal en el estudio histológico [40]. Se postula que esta afectación de los ganglios linfáticos regionales se deba a la existencia de componente infiltrante no detectado al examinar los cortes histológicos. En lo referente a los márgenes quirúrgicos, el comportamiento del tumor microinfiltrante, en el que existe un componente intraductal mayoritario, probablemente se asemeje más al carcinoma intraductal que al carcinoma infiltrante [41], si bien apenas se ha estudiado el impacto de la distancia al margen en estos tumores. Por este motivo se decidió incluir al carcinoma microinfiltrante dentro de la categoría de los tumores in situ.

Con todo, el porcentaje de tumores in situ en la población el estudio fue muy inferior al esperado, obligando a examinar con precaución los riesgos de recurrencia observados en este subgrupo.

También se estudió el efecto de la presencia de un **componente intraductal extenso** (en nuestro estudio definido como superior al 25%) en carcinoma infiltrante (T1a o superior). El CIE no se asocia a un mayor riesgo de RLR, ni a una necesidad de establecer mayores distancias al margen quirúrgico, siempre que los márgenes se encuentren libres. Si el margen está afectado extensamente, es un factor de riesgo para que haya tumor residual. La guía de consenso americana no recomienda establecer distancias mínimas al margen en estos tumores, considerando suficiente el criterio “no ink on tumor”. A pesar de ello, reconoce que un componente intraductal extenso cercano en múltiples puntos a los márgenes en una paciente joven puede ser un criterio para valorar el beneficio y la necesidad de re-escisión [12].

5.2.3.4. TUMORES BILATERALES

Los tumores bilaterales, ya sean sincrónicos o metacrónicos, se excluyen con frecuencia de los estudios de márgenes quirúrgicos [21]. Estos tumores dificultan técnicamente el análisis estadístico, sobre todo a la hora de determinar el efecto del tumor sobre la aparición de enfermedad a distancia. Además, se asocian con mayor frecuencia a mutaciones patológicas en oncogenes que predisponen a un mayor riesgo de enfermedad metastásica. Sin embargo, al ser el objetivo del estudio el análisis del status del margen sobre el riesgo de RLR, se decidió incluir los tumores bilaterales, siempre que reuniesen criterios de inclusión, como casos

independientes. La muestra incluyó 58 mujeres que presentaron tumores bilaterales durante el seguimiento; 14 de ellos sincrónicos y 44 asincrónicos; en 23 casos se incluyeron ambos tumores en el estudio como casos independientes.

5.2.3.5. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La muestra recogió además un 6,7% de casos tratados con QT neoadyuvante. Estos casos no se suelen incluir en los estudios que analizan el efecto de los márgenes quirúrgicos sobre el riesgo de RLR. Normalmente estos tumores presentan características histopatológicas desfavorables que implican, *per se*, un incremento del riesgo de recurrencia. El efecto de la QT puede mimetizar la distancia real al margen. Técnicamente puede resultar complicado valorar el status del margen. Se ha descrito un incremento del riesgo de afectación de los márgenes tras cirugía conservadora y QT neoadyuvante [42]. Un estudio retrospectivo describió un efecto similar del status del margen sobre el riesgo de RLR independientemente del momento en que se recibiese quimioterapia [43]. Por ello, se decidió incluir también estos casos, para obtener información de los mismos y una perspectiva global más amplia sobre el problema de los márgenes.

5.2.3.6. RADIOTERAPIA

Muchos de los estudios que analizan el efecto de los márgenes recogen únicamente el efecto de los márgenes en mujeres que han recibido radioterapia. La radioterapia disminuye considerablemente el riesgo de RLR, y es un requisito para la realización de cirugía conservadora [2-4]. Sin embargo, en la práctica real algunas pacientes no reciben radioterapia tras una cirugía conservadora por

cáncer de mama, como es el caso de mujeres ancianas; o el hecho de que algunas mujeres declinen recibir radioterapia tras haber sido intervenidas.

No administrar radioterapia no se consideró un criterio de exclusión para este estudio. Así, un 5,1% de los tumores de la muestra no se trataron con radioterapia. Se consideró que de esta manera se podría conocer el efecto de la afectación de márgenes en mujeres con y sin radioterapia.

También se incluyeron 1,2% (10 casos) de mujeres tratadas con irradiación parcial de la mama intraoperatoria exclusiva. Esta técnica se realiza en el centro desde 2009, según las indicaciones del documento de consenso de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) del mismo año 2009 [44]. En estas guías se recomienda una distancia mínima de 2 mm al margen para realizar radioterapia intraoperatoria exclusiva de forma segura; sin embargo, el estudio definitivo de los márgenes se conoce días después del procedimiento y la distancia al margen no siempre es la que se postula como idónea. En el meta-análisis de Houssami se incluían únicamente mujeres tratadas con irradiación mamaria completa [10]; sin embargo, en nuestro estudio se decidió incluir estos casos también, puesto que el se pretendía comprobar el efecto de la distancia al margen en el ámbito del tratamiento más actual de la terapia conservadora del cáncer de mama.

A la mayoría de las mujeres que recibieron radioterapia se les administró una sobreimpresión sobre el lecho tumoral (92,6%). Esta práctica fue bastante más frecuente en los casos de carcinoma infiltrante que en carcinoma in situ (91,7% frente a 56%), lo cual obliga, de nuevo, a interpretar con cautela los resultados del estudio en carcinoma in situ en cuanto a riesgo de RLR.

El 17,1% de los tumores fueron tratados con radioterapia sobre las cadenas ganglionares; cifra concordante con un 21,5% de afectación axilar en los tumores de la muestra.

5.2.3.7. AMPLIACIONES INTRAOPERATORIAS Y CIRUGÍAS DE AMPLIACIÓN DE MÁRGENES (“RE-ESCISIONES”)

En un 27,7% de los tumores de la muestra se realizó una **ampliación de márgenes intraoperatoria**. Se ha asociado este tipo de ampliaciones con un descenso en la tasa de re-escisiones de hasta nueve veces[45]; otros autores niegan esta asociación, reportando tasas de re-escisión similares [46]. Nuestros resultados coinciden con la primera de estas opiniones (tasa de segundas cirugías: 3,9% frente a 22,5%).

En un 17,4% de los casos del estudio se realizaron **cirugías de ampliación de márgenes**. Estos resultados son muy inferiores a los descritos en otras series. En el meta-análisis de Houssami se describe una mediana de re-escisiones en los estudios incluidos de un 48% (rango intercuartílico 22,6% a 55,6%). El motivo puede ser la realización de cirugía como biopsia escisional en la mayoría de los estudios incluidos en este meta-análisis; si bien en el presente estudio también fue frecuente esta práctica durante los años iniciales del estudio. Hoy día la disponibilidad de estudio histológico previo en la mayoría de los casos, así como la mejora en las técnicas de imagen, obliga a plantearse unas tasas de segundas cirugías aún inferiores. La recomendación de EUSOMA como criterio de calidad en las unidades de mama es lograr completar el procedimiento en una única cirugía en al menos un 80% de los casos , siendo el objetivo alcanzar el 90% [47].

5.3. EFECTO DE LA AFECTACIÓN DEL MARGEN QUIRÚRGICO (“INK ON TUMOR”) SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE MAMA

5.3.1. EFECTO DE LA AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES SOBRE EL RIESGO DE RECIDIVA LOCORREGIONAL

Tener tumor en el margen final de resección se asoció con una **razón de riesgos (*hazard ratio*) cruda de 4,81 (IC 95% 2,54 a 9,12)**. Durante el seguimiento, un 25,5% de las mujeres con márgenes afectados presentaron una RLR, frente un 5,5% de las mujeres con márgenes libres.

Sin embargo, al comparar la cohorte con márgenes finales afectados (n=47) y la cohorte con márgenes libres se observaron **diferencias significativas en otras variables pronósticas**, siempre a favor del grupo con márgenes libres. En el grupo con márgenes finales afectados fue mayor la proporción de mujeres que no recibieron radioterapia, la proporción de tumores con sobre-expresión de HER2 y el diámetro mayor medio de los tumores incluidos. Aunque las diferencias en otros parámetros no alcanzaron significación estadística, fue también más frecuente el estatus premenopáusico (p=0,057) y la proporción de mujeres con carcinoma ductal in situ (p=0,058).

Múltiples variables se asociaron con un incremento del riesgo de RLR en el análisis univariante: la extensión del margen afectado, los tumores in situ, la sobre-expresión de HER2, el alto grado nuclear, el diámetro tumoral y la invasión linfovascular (Figura 1). Las variables que **disminuyeron el riesgo** de RLR fueron

la edad mayor, la distancia al margen mayor, la administración de radioterapia y de “boost”, el tratamiento hormonal y los receptores de estrógenos positivos. Estos resultados concuerdan con los factores de riesgo descritos [48]. La afectación axilar y la administración de quimioterapia no alcanzaron significación estadística como factores de riesgo de RLR.

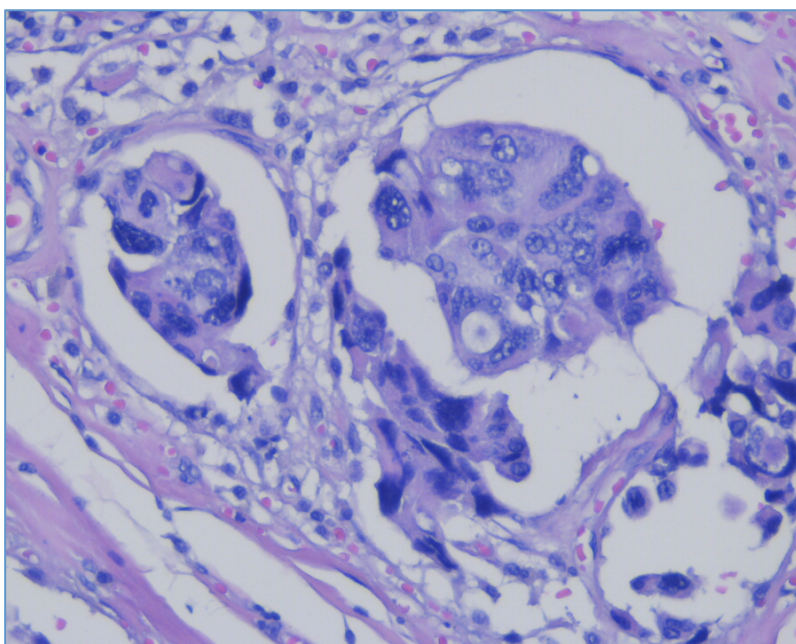


Figura 57: Imágenes de invasión del espacio linfovascular por un tumor de mama.

Se ha descrito un incremento del riesgo de RLR en los tumores con fenotipo molecular “triple negativo” y “HER2-positivos (no luminales)” [49]. Una revisión sistemática concluyó que los tumores HER2-positivos presentaban un riesgo de RLR superior al de cualquier otro subtipo tras cirugía conservadora [50, 51]. En nuestra serie los sustitutos del subtipo intrínseco que más se asociaron con un incremento del riesgo de RLR fueron aquellos que sobre-expresaban HER2, incluido el “Luminal-B (HER2 positivo)”. No se observó un incremento del riesgo significativo en tumores triples negativos.

Para analizar el **efecto de la afectación de márgenes sobre el riesgo de RLR en presencia de variables de confusión** se crearon tres modelos multivariantes. Esto se realizó para corregir la pérdida de una parte importante de la muestra al incluir algunas variables, registradas en un número escaso de tumores. En todos los modelos, la afectación del margen mantuvo significación estadística como factor de riesgo de RLR, con un HR entre 3,7 y 5,7. La edad, el alto grado nuclear (G3), la sobre-expresión de HER2, el carcinoma ductal in situ, la administración de radioterapia y de boost, y el tratamiento con hormonoterapia quedaron incluidas en todos o alguno de los modelos finales como variables modificadoras del efecto.

La magnitud del efecto de la afectación de márgenes sobre el riesgo de RLR concuerda con lo descrito en otros trabajos [21, 36].

Al analizar las **interacciones**, la afectación de un margen presentó relaciones modificadoras del riesgo de RLR significativas con algunas variables pronósticas. La interacción entre hormonoterapia y márgenes afectados resulta difícil de interpretar, y probablemente sea un efecto estadístico causado por el pequeño tamaño muestral de algunas categorías (Tabla 27), por lo que fue desechada por su incongruencia teórica. La interacción de los márgenes con el alto grado nuclear (G3) resulta lógica desde el punto de vista teórico; en tumores G3 se incrementa el riesgo de RLR por tener márgenes afectados. Horst y colaboradores ya describieron interacciones de los márgenes afectados con otras variables pronósticas histológicas que modificaban el efecto incrementando el riesgo de RLR [48].

Sin embargo, no hemos encontrado estudios que describan la interacción del margen afectado en tumores que sobre-expresan HER2; en la presente serie dicha interacción alcanzó una importancia tal que incluso quedó incluida en el modelo predictivo final. No obstante, el efecto de las terapias biológicas tipo trastuzumab y la tendencia a tratar estos tumores con quimioterapia neoadyuvante podría cuestionar la utilidad de esta interacción, si se confirmasen estos resultados [52].

Las interacciones observadas podrían ser útiles para definir casos en los que debería individualizarse la extensión de la cirugía y la necesidad de márgenes de ampliación mayores. Parece lógico que, si existe una modificación del efecto de la afectación de los márgenes sobre el riesgo de RLR por parte de otros factores de riesgo, la presencia de un margen muy cercano en tumores con alguno de estos factores de riesgo pueda incrementar el riesgo respecto a tumores con similares distancias pero sin factores de riesgo adicionales.

En **carcinoma infiltrante**, la afectación de un margen se asoció con un incremento del riesgo de RLR en todos los modelos multivariantes estudiados (Tabla 28 a 29), presentando un HR de entre 4,49 y 4,84. Otras variables asociadas con una modificación del efecto de RLR fueron la edad, la radioterapia, la hormonoterapia y el alto grado nuclear. La asociación de márgenes afectados y tumores que sobre-expresaban HER2 modificó fuertemente el riesgo de RLR (Tabla 31). La razón de riesgos de RLR para los casos con márgenes finales afectados en carcinoma infiltrante en el presente estudio es similar al de algunos estudios publicados en los últimos años [51], e inferior al de otros [21].

En **carcinoma ductal in situ**, la afectación de un margen no mostró un efecto estadísticamente significativo sobre el riesgo de RLR, probablemente debido al escaso tamaño muestral (HR 2,0; IC 95% 0,6 a 7,0). Un 33,3% (3/9) de los casos con tumor en el margen recidivaron a nivel locorregional. Un 17,1% (14/82) de los casos con márgenes libres presentaron una RLR. El grupo del Memorial Sloan-Kettering Center ha publicado recientemente porcentajes similares en una cohorte de carcinoma in situ recogida entre 1978 y 2005 [53].

5.3.2. EFECTO DE LA AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES SOBRE EL RIESGO DE RECIDIVA LOCAL

La mayoría de los estudios que estudian el efecto de los márgenes coinciden en asociar la afectación de un margen con un incremento del riesgo de RL [10, 14, 36]. Este aumento en el riesgo de RLR se produce sobre todo a expensas de un mayor riesgo de RL [21, 36]. Sin embargo la mayoría de estos trabajos recogen casos intervenidos antes de 2005. No se ha estudiado si en los últimos años, con los avances en el conocimiento de la biología molecular y la generalización de terapias sistémicas con dianas específicas, podrían modificar esta asociación.

En 2014, Bernardi y colaboradores negaron la relación del efecto de los márgenes sobre el riesgo de RL en una serie con un tamaño muestral y un criterio temporal muy similar al nuestro, argumentando que la reaparición de tumor en la mama ipsilateral se debía seguramente a una mayor agresividad biológica. Sin embargo, la baja proporción de recidivas locales y la inclusión de una elevada proporción de casos con seguimiento inferior a 5 años podrían haber enmascarado el efecto de los márgenes en este estudio [54]. Otros autores recientes han continuado

describiendo el incremento del riesgo de RL si hay tumor en el margen [55]; ésta es la posición más aceptada generalmente.

En nuestra muestra, la afectación de un margen se asoció significativamente con un incremento del riesgo de RL. La asociación mantuvo la significación al analizarla en presencia de factores de confusión. La presencia de tumor en el margen y la administración de radioterapia (en concreto, la sobreimpresión del lecho tumoral) fueron los parámetros más fuertemente asociados a una modificación del riesgo de RL. Probablemente éstos sean los factores más importantes para lograr un buen control de la enfermedad.

5.3.3. EFECTO DE LA AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES SOBRE EL RIESGO DE RECIDIVA REGIONAL

Durante el seguimiento se produjeron 18 casos de RR (2,1%). Los datos del estudio 89TM del Grupo Danés de Cáncer de Mama, recientemente publicados por Lyngholm y colaboradores, muestran tasas similares de recidiva regional [56]. Únicamente en 3 de estos casos la recaída sucedió exclusivamente a nivel de los ganglios linfáticos regionales. Lo más frecuente (72,2%; 13/18) fue que la RR se asociase a la detección de metástasis a distancia.

A pesar de que únicamente en cuatro casos el tumor recayó en la mama ipsilateral al mismo tiempo, la afectación de un margen se asoció a un incremento del riesgo de RR, siendo el parámetro con un mayor HR en el análisis univariante (HR 6,5; IC 95% 2,3 a 18,2). Esta asociación se mantuvo en el análisis multivariante, donde la dosis total de radioterapia administrada sobre el tumor, la

administración de QT y el alto grado nuclear fueron las covariables incluidas en el modelo final.

La asociación de la afectación del margen con el riesgo de RR en terapia conservadora del cáncer de mama ha sido descrita en otros estudios observacionales, si bien no alcanzó significación estadística [57].

El tratamiento con **quimioterapia** y la **impresión radioterápica sobre las cadenas ganglionares** se asociaron con un aumento de riesgo de recidiva regional en el análisis univariante (Figura 31). Es más, el aumento del riesgo de las pacientes tratadas con QT resultó estadísticamente significativo en el análisis multivariante. En estudios diseñados de modo similar, la administración de QT se ha asociado también con un incremento del riesgo de RR [21, 36].

Probablemente este aumento teórico del riesgo de los tumores tratados con QT traduzca en realidad la suma de diversos factores pronósticos más desfavorables en el grupo de la QT, que por separado no alcancen representación en el modelo multivariante pero que hayan hecho indicar tratamientos sistémicos complementarios desde Oncología. Por ejemplo, el 86,3% (132/153) de los tumores con macrometástasis axilares (pN1a ó superior), el 70,5% (44/149) de los tumores sin receptores para estrógenos, el 67,1% (104/159) de los tumores que sobre-expresaron HER2 o el 69,7% (225/323) de los tumores con Ki67 elevado recibieron QT.

Esta suposición se comprueba al observar que al introducir en el modelo de regresión resultante la afectación axilar, que es un factor pronóstico conocido para recidiva ganglionar, la administración de QT perdió significación estadística como

factor de riesgo (HR 6,97; IC 95% 0,86-56,49). El hecho de que no se produjese ninguna recidiva regional en los 21 tumores con afectación axilar que no recibieron QT podría deberse al azar por el pequeño tamaño muestral.

Numerosos estudios apoyan la hipótesis de que las terapias sistémicas mejoran en general el control local y regional de la enfermedad [52].

5.3.4. EFECTO DE LA AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES SOBRE EL RIESGO DE METÁSTASIS A DISTANCIA

El riesgo de recaída a distancia durante el seguimiento fue superior en los tumores con márgenes finales afectados; esta asociación mantuvo la significación estadística al estudiarse en presencia de covariables (HR 2,4; IC 95% 1,1 a 2,2).

Este efecto es controvertido en la literatura. Ewertz y colaboradores mantuvieron que el efecto de la afectación del margen quirúrgico se limitaba a un incremento del riesgo de RLR, sin modificar significativamente (HR para metástasis a distancia 1,22, IC 0,69 a 2,15) [36]. Sin embargo, ya en 2003 el grupo del MD Anderson Cancer Center de Texas describió un incremento del riesgo de recaída a distancia en el análisis multivariante para las mujeres con márgenes positivos (OR, 3.7; IC 95, 1.1–12.3) [58]. Un reciente estudio descriptivo, con un escaso número de pacientes, concluyó que la afectación de un margen es un factor de riesgo independiente para metástasis a distancia [59].

En general, los estudios sobre la importancia de la afectación de márgenes emplean como variable resultado principal la RL o la RLR, asumiendo que presentar una de estas ensombrece el pronóstico y aumenta el riesgo de

metástasis a distancia y de mortalidad por cáncer de mama. Pocos estudios describen el efecto de la afectación de los márgenes sobre el riesgo de metástasis a distancia.

El número de ganglios afectados, el estadio pN y el índice de proliferación elevado (Figura 58) se asociaron a un incremento de riesgo de metástasis a distancia.

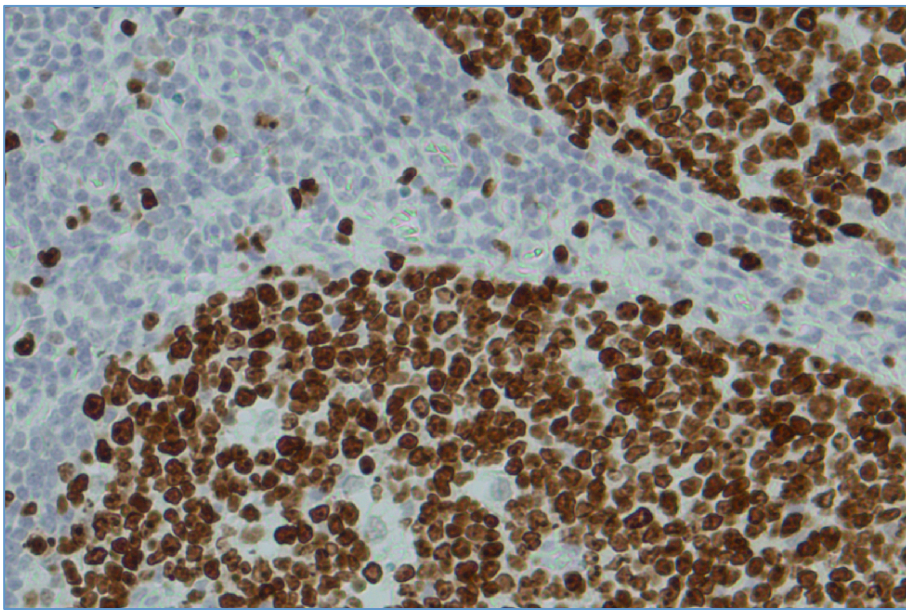


Figura 58: Tinción inmunohistoquímica para Ki67.

5.3.5. EFECTO DE LA AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES SOBRE LA SUPERVIVENCIA

En este estudio, la **supervivencia libre de enfermedad a 5 años** fue superior en la cohorte con márgenes libres (93,6% frente a 80,7%; HR=3,03; IC 95% 1,72-5,34). La **supervivencia global a 5 años** fue superior en la cohorte con márgenes libres (95,2% frente a 89,4%), si bien no se hallaron diferencias significativas en el análisis univariante ni en el análisis multivariante. La **supervivencia específica a cáncer de mama a 5 años** fue también superior en las mujeres sin tumor en el

margen (97,8% frente a 91,4%). Aunque la afectación de un margen se asoció con un incremento del riesgo para muerte por cáncer de mama (HR 2,44; IC 95% 1,03-5,76; $p=0,04$) en el análisis univariante, esta diferencia no resultó significativa al analizar el efecto en presencia de factores de confusión.

Meric y colaboradores describen una disminución en la supervivencia específica al cáncer de mama en 10 años si el margen final está afectado por tumor (77% frente a 90% si el margen no está afectado; $p=0,045$) [58]. El aumento del riesgo de recidiva local ipsilateral podría ser la causa del peor pronóstico de los tumores con afectación del margen, pues parece que presentar una RL incrementa el riesgo de presentar otros eventos, incluida la muerte.

Un estudio francés propone el empleo de modelos de riesgos competitivos para estudiar este fenómeno, en vez del tradicional enfoque mediante regresión de Cox. En este mismo estudio, la afectación de un margen se asoció con un incremento de presentar cualquier evento terminal en el modelo de riesgos competitivos; curiosamente no se asoció con un incremento del riesgo de RLR en la regresión de Cox. No obstante, no queda claro en este estudio la definición empleada para margen afecto, pero la elevada prevalencia de los mismos (36,3%) podrían sugerir que no se trate de la misma definición usada en el presente estudio [60].

5.4. EFECTO DE LA DISTANCIA AL MARGEN SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE MAMA

5.4.1. LA DISTANCIA AL MARGEN (VARIABLE CONTINUA) COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN CÁNCER DE MAMA

Un aumento en la distancia del tumor al margen en cirugía conservadora por cáncer de mama se asoció con una disminución del riesgo de RL, RR y RLR en el análisis univariante. Aunque la asociación no alcanzó significación estadística, también podría disminuir el riesgo de metástasis a distancia y mejorar la supervivencia específica por cáncer de mama (Tabla 43 y 43).

Excluyendo los casos con afectación de márgenes, la distancia al margen mantuvo su efecto sobre el riesgo de RLR, RL y cualquier tipo de recidiva; al analizar únicamente los casos con carcinoma infiltrante la distancia excluyendo márgenes afectados únicamente mantuvo la significación sobre el riesgo de RLR. Recientemente, Bodilsen y colaboradores [55] describieron un HR para el riesgo de RL de la distancia al margen como variable continua de 0,90 (IC 95% 0,78-1,02), muy similar al obtenido en nuestra muestra para carcinoma infiltrante y riesgo de RL (HR=0,87). Aunque en dicho estudio la distancia no resultó estadísticamente significativa al ajustar por variables de confusión, se observa una tendencia a la disminución del riesgo de RL conforme aumenta la distancia (Figura 59).

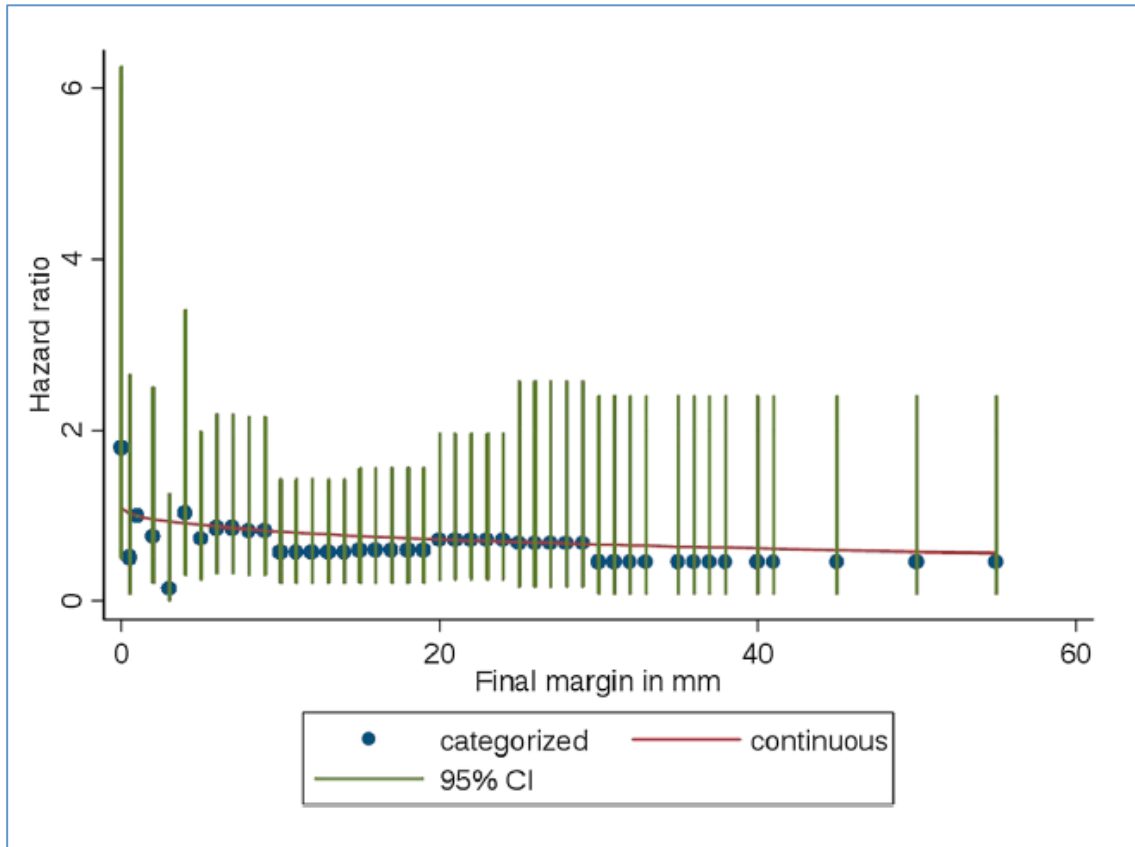


Figura 59: Riesgo ajustado de recidiva local para la distancia al margen como variable continua y categórica (Bodilsen et al., 2016).

Los autores de este estudio interpretan estos resultados como no importantes. Sin embargo, **en la opinión del autor de esta tesis doctoral, es evidente que el incremento de la distancia al margen disminuye el riesgo de RL y RLR.** Pocos estudios analizan la distancia al margen como variable continua para determinar su efecto sobre el riesgo de RL. La mayoría establecen categorías de “márgenes cercanos” por debajo de un umbral; esta categoría suele tener un HR positivo, pero no estadísticamente significativo [61]. Los meta-análisis que han estudiado el efecto de la distancia al margen emplean siempre la distancia categorizada para poder obtener información de estos estudios [9, 10, 13, 14]. A pesar de no alcanzar significación estadística, los riesgos de RL son menores en las categorías con márgenes mayores, si bien tienden a estabilizarse a partir de determinado punto

de corte (Tabla 61). Por tanto, resulta poco creíble que el aumento de la distancia al margen hasta un cierto punto no disminuya el riesgo de RL. Otra cosa es que esta disminución del riesgo sea clínicamente relevante o justifique la realización de cirugías de ampliación, como se debatirá más adelante.

Efecto de distintos umbrales sobre el riesgo de recidiva local en los principales meta-análisis						
	0 mm	>0mm	>1mm	>2m m	>5m m	>10mm
Carcinoma infiltrante (Houssami, 2014)	2,44	1,47	1,0 (referencia)	0,95	0,65	--
CDIS (Marinovich, 2016)	1,0 (referencia)	0,45	--	0,32	--	0,32
CDIS (Wang, 2012)	1,0 (referencia)	0,45	--	0,38	0,55	0,17

Tabla 61: Efecto (Odds Ratio) de distintos umbrales de distancia al margen sobre el riesgo de recidiva local en carcinoma infiltrante y carcinoma ductal in situ en los principales meta-análisis [10, 13, 14].

Al analizar el **valor de la distancia como predictor aislado de RLR** mediante curvas ROC dependientes del tiempo (Figura 38) no se observa un poder predictivo importante, probablemente por la existencia de múltiples covariables que modifican la relación de la distancia con el riesgo de RLR.

Sin embargo, **el efecto de la distancia al margen sobre el riesgo de RLR fue superior al efecto de la afectación del margen al evaluar ambos términos en**

presencia de factores de confusión (Tabla 50). De hecho, la inclusión de la distancia al margen como variable continua hizo que la afectación de márgenes perdiera significación estadística en nuestro estudio. Esto apoya también la hipótesis de que la distancia sí influye en el riesgo de RLR.

5.4.2. LA DISTANCIA AL MARGEN (VARIABLE CATEGÓRICA) COMO PREDICTOR DE RECIDIVA LOCAL REGIONAL EN CÁNCER DE MAMA

Al analizar los **riesgos de RLR de las distintas categorías de la distancia al margen**, se observa como la afectación de márgenes presenta riesgos superiores a las categorías “0-1mm”, “1-2mm” y “2-5mm”, sin diferir significativamente las curvas de supervivencia ni los HR de estas categorías. El riesgo disminuye mucho en las categorías “5-10mm” y “mayor de 10 mm”, si bien es similar entre ambas (Tabla 56).

Probablemente **nuestro estudio no haya tenido suficiente potencia para discriminar el efecto de estas categorías**. Empleando como referencia la categoría “mayor de 5 mm”, los estudios de Behm y Bodilsen, con tamaños muestrales superiores, reportan HR decrecientes según aumenta la distancia [21, 55], siendo alguna de estas categorías significativa, si bien la significación estadística disminuye conforme aumenta la distancia. La comparación de los HR de los tres estudios se resume en la Tabla 62.

HR para RLR de las distintas categorías en nuestro estudio (únicamente casos de carcinoma infiltrante) y en estudios similares						
Estudio	0 mm	0-1mm	1-2mm	2-5mm	5-10mm	>10mm
Siegrist (n=424)	11,39 (1,4-90,4)	2,66 (0,3-25,6)	3,36 (0,4-34,4)	3,00 (0,4-24,5)	0,78 (0,1-8,6)	Referencia
Behm (n= 1113)	1,92 (0,4-8,9)	4,35 (1,7-11,4)	1,55 (0,4-1,6)	1,13 (0,3-4,0)	Referencia	--
Bodilsen (n=11900)	2,52 (1,0-6,1)	1,85 (1,0-3,5)		0,96 (0,6-1,6)	Referencia	--

Tabla 62: HR de las distintas categorías de la afectación al margen en estudios similares. Los datos de Bodilsen se refieren a recidiva local e incluyen únicamente la categoría "0-2mm" [21, 55].

5.5. ¿EXISTE UN UMBRAL SEGURO PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE RECIDIVA?

Los **datos publicados por los recientes meta-análisis** antes descritos [10, 13, 14], recogidos en documentos de consenso y guías de práctica clínica de las principales sociedades médicas [12] han establecido que para carcinoma infiltrante es suficiente con que el tumor no alcance el margen de resección (“*no ink on tumor*”). Para carcinoma ductal in situ, recomiendan una distancia mínima al margen de 2 mm (Figura 60).

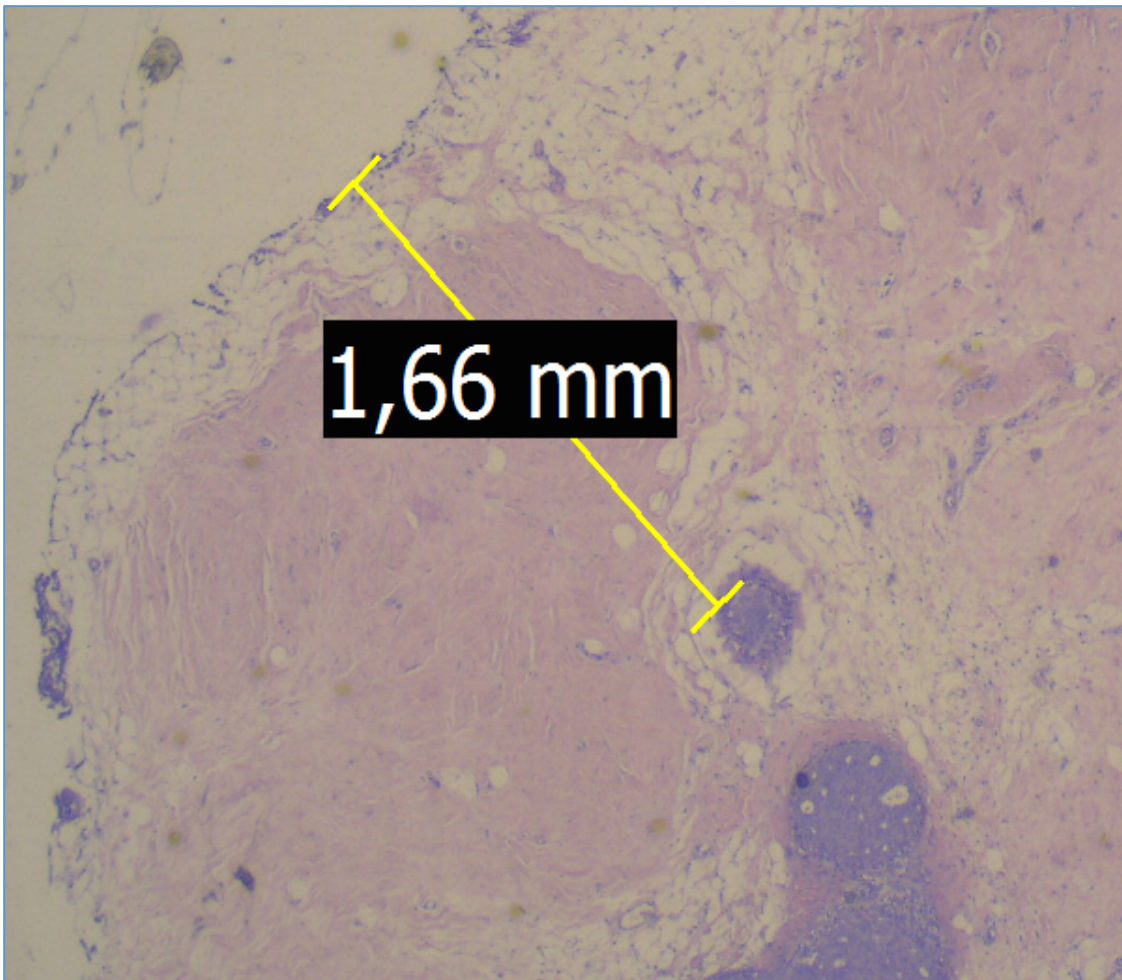


Figura 60: Carcinoma ductal in situ situado a menos de 2 mm del margen de resección.

Sin embargo los datos obtenidos en este estudio y en otros similares sugieren que **estas conclusiones han de ser interpretadas con cautela** y no deberían disipar toda preocupación sobre la distancia al margen, en particular en lo referente al carcinoma infiltrante. En ese sentido, la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) ha recordado que **la evidencia sobre la que se sustentan las recomendaciones de cirujanos (SSO) y oncólogos radioterápicos (ASTRO) estadounidenses es débil**, a la vez que anima a los centros a monitorizar sus resultados [23]. Tras la publicación de la guía de la SSO/ASTRO, Jagsi recomendaba **individualizar las decisiones** acerca de los márgenes adecuados en cada caso para mantener un estándar de calidad en el tratamiento del cáncer de mama, de modo que justificaba incluso la realización de cirugías de ampliación de márgenes en determinados supuestos de márgenes libres [22].

Otros autores han rechazado la adopción del criterio de la SSO/ASTRO (“no ink on tumor”) **recomendando la adopción de una distancia mínima** de 1 mm en carcinoma infiltrante [21]. El problema es que estos estudios más recientes se basan en series retrospectivas con pocos casos en las categorías más próximas al margen.

Los datos del presente estudio sugieren que **existen tumores que se podrían beneficiar de distancias mayores al margen para minimizar el riesgo de recidiva**. Al igual que para el carcinoma ductal in situ las principales guías aconsejan distancias mayores a 2 mm [11], otros tumores con factores pronósticos desfavorables podrían beneficiarse si se lograsen distancias mayores en la cirugía conservadora. Los resultados de la presente serie sugieren que las pacientes jóvenes, los tumores de alto grado nuclear (G3) y los que sobre-expresen HER2

serían subgrupos en los cuales merezca la pena extremar el cuidado a la hora de lograr márgenes amplios.

Algo parecido se observó en un estudio observacional del grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, para tumores triple negativos. En este estudio, se excluyeron los casos con márgenes positivos y se estratificaron los tumores en dos cohortes; márgenes cercanos (0,1-2mm) y márgenes mayores a 2mm. Los autores concluyen que no existen diferencias significativas en el riesgo de RL entre ambos grupos, pero el análisis de los resultados hace plantearse si una muestra mayor hubiese sido capaz de detectar diferencias estadísticamente significativas (proporción de RL 4,7% en el grupo de márgenes cercanos frente a 3,7% en el grupo con márgenes libres; $p=0,06$) [27]. Esto hace plantearse si distancias superiores serían beneficiosas en este tipo de tumores.

En sentido inverso, **en determinados subgrupos de buen pronóstico el riesgo de RLR es mínimo aún en presencia de un margen afectado**. En casos de mujeres mayores, con tumores de bajo grado y con receptores hormonales positivos podría estar justificado no realizar ampliaciones de márgenes en determinados supuestos de afectación del margen. La evaluación de otros parámetros, como la extensión de la afectación del margen, podría ayudar en la toma de decisiones.

Se han propuesto varios **nomogramas para predecir la probabilidad de tumor residual**, que podrían tener validez en estos casos para seleccionar pacientes candidatas a una actitud más conservadora [62, 63]. En el presente estudio se han definido categorías en las que el riesgo de RLR puede ser muy bajo (Tabla 52). Sin

embargo, la evidencia obtenida del meta-análisis de Houssami indica que **aún en tumores con un perfil pronóstico favorable que vayan a recibir tratamientos complementarios debería lograrse conseguir al menos márgenes negativos.**

Probablemente se requieran más estudios que analicen si merece la pena ampliar márgenes en estos casos.

Por otro lado, el **procesado de los especímenes quirúrgicos por parte de los servicios de Anatomía Patológica** debe realizarse siguiendo unas directrices generales que permitan comparar los resultados entre centros. Incluso se ha descrito que la adecuación de los informes a las recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos disminuye el riesgo de re-escisiones y de mastectomías hasta en 2,5 veces [64].

Aún así, **resulta imposible con las técnicas actuales determinar con certeza si un tumor tiene márgenes libres.** Que no se vea afectación del margen no quiere decir que no la haya. A pesar de que se intente tallar la pieza quirúrgica en al margen macroscópico más próximo, es imposible analizar la afectación microscópica de todos los márgenes. En definitiva, la distancia al margen y la presencia de un margen libre en el estudio anatomopatológico no son sino variables que disminuyen la probabilidad de afectación del margen real y, secundariamente, de tumor residual en la mama restante.

5.6. CIRUGÍA INICIAL, AMPLIACIONES, RE-ESCISIONES, Y RIESGO DE RECIDIVA LOCORREGIONAL

Los datos obtenidos en este estudio sugieren que, cuando el margen de la pieza quirúrgica inicial está afectado por tumor, en particular cuando lo que alcanza el margen es el componente intraductal, el riesgo de RLR está incrementado aún en el supuesto que posteriores ampliaciones consigan un margen libre. Este riesgo se incrementa sobre todo en casos en los que la afectación del margen es extensa o moderada. En ese sentido, **¿la clave es la cirugía inicial?**

Para tratar de disminuir la proporción de segundas cirugías se ha propuesto la realización de **ampliaciones intraoperatorias de márgenes** rutinarias (*"routine cavity shave margins"*). Como se ha descrito anteriormente, no queda claro si realizar estos procedimientos aumenta o disminuye la proporción de segundas cirugías [45, 46], si bien parecería lógico que la disminuyesen. Estas ampliaciones intraoperatorias rutinarias podrían disminuir el riesgo de RLR, como ha descrito un ensayo clínico aleatorizado que incluía 76 tumores de mama [65]. La búsqueda bibliográfica efectuada no ha encontrado otros estudios que relacionen este tipo de intervenciones con una disminución del riesgo de RLR.

En nuestra serie, la realización de ampliaciones de márgenes intraoperatorias se asoció a una tendencia en la disminución del riesgo de RLR que no alcanzó significación estadística (Figura 50). La afectación tumoral del margen externo de la ampliación intraoperatoria se asoció estadísticamente con un incremento del riesgo de RLR (HR 6,44; IC 95% 1,71 a 24,29).

El efecto de las **cirugías de ampliación de márgenes o re-escisiones** (Figura 61) sobre el riesgo de recaída tampoco ha sido muy estudiado. Un estudio observacional publicado en 2000 negó que influyesen sobre el riesgo de RL [66], mientras que un estudio similar de 2006 describió un incremento del riesgo de RL para las mujeres que requirieron más de una cirugía para obtener márgenes libres. No obstante, en dicho estudio este efecto no resultó significativo en el análisis multivariable [67].

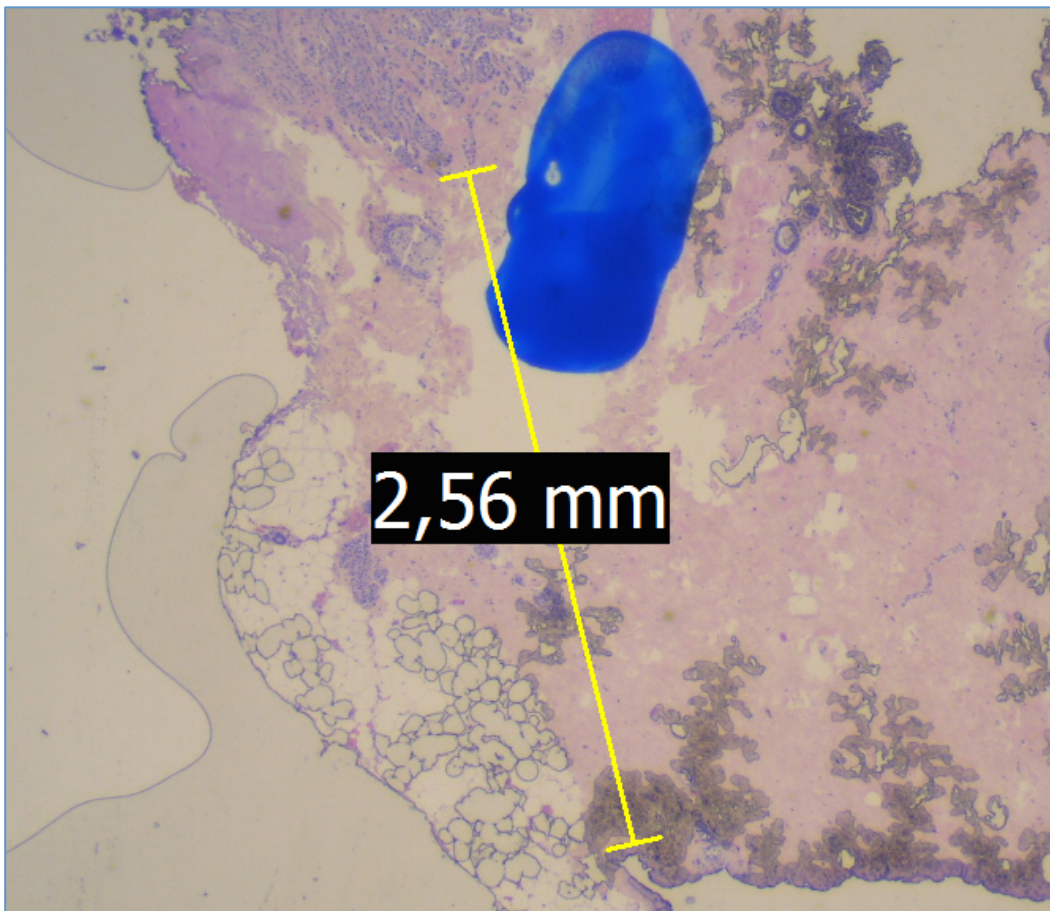


Figura 61: Estudio de la distancia al margen en una pieza de ampliación de márgenes. Pese a la mala conservación de los cristales, se observa el margen interno de la ampliación, con el tumor residual adyacente, y el margen externo, tintado.

Estos datos son consistentes con los obtenidos en nuestra serie, en la que las mujeres que requirieron cirugía de ampliación de márgenes presentaron una

tendencia no significativa a un mayor riesgo de RLR (HR 1,60; IC 95% 0,88 a 2,90). No obstante, seleccionando únicamente los 146 casos con afectación de márgenes en la cirugía inicial, realizar una re-escisión mostró una tendencia a disminuir el riesgo de RLR que no resultó significativa (HR 0,65; IC 95% 0,26 a 1,61). Lo que sí se asoció con un incremento del riesgo de RLR fue la presencia de tumor residual en la segunda cirugía.

Analizando en conjunto el momento en que se alcanzó el “status” de margen libre, las curvas de supervivencia sugieren que en aquellos casos en que no se detecta tumor en el margen en la cirugía inicial (bien en la pieza inicial, bien en la ampliación intraoperatoria) el pronóstico es mejor que en los casos en los que este “status” se alcanza en una segunda cirugía de ampliación de márgenes (Figura 53). Estos datos coinciden con lo publicado por un estudio observacional alemán en 2012 [68].

Todos estos datos obtenidos como objetivos secundarios en nuestro estudio sugieren que **la clave para obtener un buen control locorregional de la enfermedad está en la primera cirugía**; las segundas cirugías mejorarían ligeramente el pronóstico únicamente en mujeres con márgenes positivos en la cirugía inicial, sin llegar a equipararlo completamente con aquellas mujeres que sí obtuvieron márgenes libres en la cirugía inicial.

5.7. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Se ha diseñado un estudio de cohortes retrospectivas recogiendo información sobre un **número elevado de casos**, con un porcentaje de **pérdidas de seguimiento muy bajo** (1,2%) y una mediana de **seguimiento aceptable** (106 meses).

Para cuantificar el efecto real del estado del margen quirúrgico, se ha realizado un análisis multivariado, recogiendo la información de numerosas potenciales **variables de confusión** y valorando la interacción de posibles **variables modificadoras del efecto**. Se han comprobado los **supuestos de aplicabilidad de los modelos de Regresión de Cox**, sin encontrarse vulneraciones que afecten a la calidad de la evidencia.

En particular, se ha tenido en cuenta la **distancia real del margen quirúrgico al tumor**, calculándose ésta cuando fuese posible. Cabe destacar que la mayoría de estudios o meta-análisis que versan sobre la materia no especifican el tratamiento de los casos en que existe una ampliación de márgenes sin tumor residual. En opinión de los autores, las distancias de estos casos deben excluirse para poder valorar la magnitud del efecto de la distancia sobre el riesgo de recaída. En este estudio, **todas las medidas de asociación del efecto se refieren únicamente a casos en los que no existe una ampliación de márgenes sin tumor residual**.

No se ha medido únicamente el efecto sobre el riesgo de RLR, sino que también se ha valorado por separado para RL y RR, y para otras variables resultado (MTS, SG, SLE, supervivencia específica al cáncer de mama).

Se han incluido **casos que habitualmente se excluyen** de estos estudios, como los tumores bilaterales o los tumores tratados con QT neoadyuvante.

La mayoría de estudios recogidos en los grandes meta-análisis recogen casos tratados antes de la instauración o la generalización de algunos procedimientos diagnósticos y terapéuticos que ciertamente han cambiado la práctica clínica de la Senología actual (*resonancia magnética; técnicas de localización de lesiones no palpables; tratamientos neoadyuvantes; dianas moleculares...*). El periodo durante el cual estos casos han sido recogidos (2000 a 2011) permite estimar el efecto del estado de los márgenes sobre el riesgo de recaída en la práctica habitual contemporánea.

No existen estudios similares realizados en nuestro ámbito nacional.

5.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio observacional de cohortes retrospectivo, en el que se contempló el seguimiento prospectivo. La evidencia de este tipo de estudios es limitada, pues pueden estar sujetos a sesgos. No obstante, son una herramienta útil a la hora de detectar factores pronósticos.

Se seleccionaron los pacientes candidatos a participar en el estudio de los registros internos de la Unidad de Mama del centro, los cuales resultaron incompletos. En particular, al realizar el análisis estadístico llama la atención el escaso número de casos recogidos que hubiesen sido intervenidos en los años 2004 y 2005. Por tanto, no se trata de una muestra completamente sucesiva de casos, lo cual podría de alguna forma sesgar los resultados.

En muchos casos la variable principal “distancia al margen” se obtuvo de la revisión de especímenes quirúrgicos ya procesados. Esto podría suponer una limitación, pues en algunos casos no fue posible obtener una distancia válida .

La mayoría de los datos referentes a las potenciales variables de confusión y variables resultado se obtuvieron retrospectivamente de historias clínicas, lo cual puede disminuir la calidad de la información obtenida.

Por otro lado, el hecho de que el estudio sea unicéntrico puede limitar la validez externa de los datos. No obstante, muchos estudios similares en los que se basan los grandes meta-análisis son igualmente unicéntricos.

A la hora de definir recidiva local, no se ha realizado una distinción entre la aparición de una recidiva local auténtica y la aparición de nuevos tumores

mamarios. Se ha propuesto la valoración de las características biológicas del nuevo tumor, especialmente en lo referente al perfil inmunohistoquímico del mismo, para distinguir estos supuestos. Sin embargo, la mayoría de estudios similares únicamente emplean como variable resultado la reaparición de tejido tumoral en la mama ipsilateral. En cualquier caso, se ha descrito que en la mayoría de los casos en los que reaparece un adenocarcinoma en la misma mama se trata de una recidiva local “verdadera” y no de un segundo tumor [69].

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- En este estudio, la **afectación del margen quirúrgico final** se asoció a un incremento de riesgo de RLR, RL, RR, y de recidiva a distancia. Se observó un incremento del riesgo de muerte por cáncer de mama que no resultó significativo en el análisis multivariante.
- La presencia de tumor en el margen presenta un riesgo incrementado de RLR en tumores con **alto grado nuclear (G3)**, y tumores con **sobre-expresión de HER2**; esta última interacción no ha sido descrita previamente.
- **La distancia al margen final como variable cuantitativa se asoció con un efecto significativo sobre el riesgo de RLR.** El incremento de la distancia al margen se asoció con una disminución en el riesgo de RLR en todos los modelos multivariantes estudiados. Estos resultados coinciden aproximadamente en carcinoma infiltrante y carcinoma in situ.
- La **distancia al margen, como predictor aislado de RLR**, presenta un poder predictivo muy limitado.
- **Probablemente no exista una única distancia idónea de seguridad.** En determinadas circunstancias (edad joven, carcinoma ductal in situ, alto

grado nuclear, sobre-expresión de HER2) podría ser recomendable adoptar criterios más estrictos que los recomendados por las guías más recientes (“*no ink on tumor*”) y tratar de lograr distancias mayores.

- En casos con **características clínicas e histológicas favorables** el riesgo de recidiva locorregional es mínimo, aún en presencia de afectación de márgenes.
- La afectación de un margen en la **cirugía inicial** podría ser un factor de riesgo de RLR aún cuando se realizasen cirugías posteriores de ampliación de márgenes. La **cirugía de ampliación de márgenes** podría no llegar a anular el riesgo de RLR en casos en los que el margen de la primera cirugía es positivo, en particular cuando queda tumor residual en la pieza de re-escisión.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Poggi MM, D.D., Sciuto LC, *Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy:the National Cancer Institute Randomized Trial*. Cancer, 2003. **98**: p. 697-702.
2. Arriagada R, L.M., Rochard F, Contesso G, *Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer:patterns of failure with 15 years of follow-up data*. J Clin Oncol, 1996. **14**: p. 1558-1564.
3. Veronesi U, C.N., Mariani L, *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**: p. 1227-1232.
4. Blichert-Toft M, R.C., Andersen JA, et al, *Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy:six years of life-table analysis*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1992: p. 19-25.
5. Fisher B, A.S., Bryant J, *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**: p. 1233-1241.
6. Van Dongen JA, V.A., Fentiman IS, *Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy:European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2000. **92**: p. 1143-1150.
7. Darby S, M.P., Correa C, *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**: p. 1707-1716.
8. Luini A, R.J., Gatti G, Zurrída S, Caldarella P, Viale G, Rosali dos Santos G, Frasson A, *The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **113**: p. 397-402.
9. Houssami N, M.P., Marinovich ML, *Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy*. Eur J Cancer, 2010. **46**: p. 3219-3232.
10. Houssami N, et al., *The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(3): p. 717-30.
11. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer (Version 2.2016)*. 2016 [Acceso 20/01/2017]; Disponible desde: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

12. Moran, M.S., et al., *Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(14): p. 1507-15.
13. Wang S, C.H., Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, Virnig BA, *Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2012. **104**: p. 507-516.
14. Marinovich, M.L., et al., *The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(12): p. 3811-3821.
15. Morrow M, J.R., Alderman AK, *Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer*. JAMA, 2009. **302**: p. 1551-1556.
16. McCahill LE, S.R., Aiello Bowles EJ, *Variability in reexcision following breast conservation surgery*. JAMA, 2012. **307**: p. 467-475.
17. Morrow M, H.J., Schnitt SJ, *Surgical margins in lumpectomy for breast cancer -- bigger is not better*. N Engl J Med, 2012. **367**(1): p. 79-82.
18. Revesz E, K.S., *What are safe margins of resection for invasive and in situ breast cancer?* Oncology (Williston Park), 2011. **25**(10): p. 890-5.
19. Merrill, A.L., et al., *Implications of New Lumpectomy Margin Guidelines for Breast-Conserving Surgery: Changes in Reexcision Rates and Predicted Rates of Residual Tumor*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(3): p. 729-34.
20. Chung, A., et al., *Impact of Consensus Guidelines by the Society of Surgical Oncology and the American Society for Radiation Oncology on Margins for Breast-Conserving Surgery in Stages 1 and 2 Invasive Breast Cancer*. Ann Surg Oncol, 2015. **22 Suppl 3**: p. S422-7.
21. Behm, E.C., et al., *Surgical margins and risk of locoregional recurrence in invasive breast cancer: an analysis of 10-year data from the Breast Cancer Treatment Quality Assurance Project*. Breast, 2013. **22**(5): p. 839-44.
22. Jagsi, R., et al., *Individualized, patient-centered application of consensus guidelines to improve the quality of breast cancer care*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. **88**(3): p. 535-6.
23. Buchholz, T.A., et al., *Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline*. J Clin Oncol, 2014. **32**(14): p. 1502-6.
24. Neuschatz, A.C., et al., *The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast*. Cancer, 2002. **94**(7): p. 1917-24.

25. College of American Pathologists. *Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast (Version 3.3.0.0)*. 2016 [accesso 19/01/2017]; Disponibile en: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution/Folders/WebContent/pdf/cp-breast-invasive-16protocol-3300.pdf>.
26. Caughran JL, V.F., Kestin LL, Dekhne NS, Benitez PR, Goldstein NS, *Optimal use of re-excision in patients diagnosed with early-stage breast cancer by excisional biopsy treated with breast-conserving therapy*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(11): p. 3020-7.
27. Pilewskie, M., et al., *Effect of margin width on local recurrence in triple-negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(4): p. 1209-14.
28. Edge SB, B.D., Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A., ed. *AJCC cancer staging manual, 7th edition*. . 2010.
29. Owens, M.A., B.C. Horten, and M.M. Da Silva, *HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues*. Clin Breast Cancer, 2004. **5**(1): p. 63-9.
30. Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 2000. **406**(6797): p. 747-52.
31. Sorlie, T., et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(19): p. 10869-74.
32. Hu, Z., et al., *The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms*. BMC Genomics, 2006. **7**: p. 96.
33. Coates, A.S., et al., *Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015*. Ann Oncol, 2015. **26**(8): p. 1533-46.
34. Heagerty, P.J. and Y. Zheng, *Survival model predictive accuracy and ROC curves*. Biometrics, 2005. **61**(1): p. 92-105.
35. Nagi, C.S., et al., *Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision*. Cancer, 2008. **112**(10): p. 2152-8.
36. Ewertz, M., et al., *Breast conserving treatment in Denmark, 1989-1998. A nationwide population-based study of the Danish Breast Cancer Co-operative Group*. Acta Oncol, 2008. **47**(4): p. 682-90.
37. Partridge, A.H., et al., *First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1)*. Breast, 2014. **23**(3): p. 209-20.

38. Cortadellas, T., et al., *Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution.* Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(5): p. 635-40.
39. Lee, K. and C. Rossi, *Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women.* Am Fam Physician, 2015. **91**(2): p. 119-20.
40. van Roozendaal, L.M., et al., *Sentinel lymph node biopsy can be omitted in DCIS patients treated with breast conserving therapy.* Breast Cancer Res Treat, 2016. **156**(3): p. 517-25.
41. Margalit, D.N., et al., *Microinvasive breast cancer: ER, PR, and HER-2/neu status and clinical outcomes after breast-conserving therapy or mastectomy.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(3): p. 811-8.
42. Volders, J.H., et al., *Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery - Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study.* Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(7): p. 986-93.
43. Mittendorf, E.A., et al., *Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy.* Ann Surg, 2013. **257**(2): p. 173-9.
44. Smith, B.D., et al., *Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO).* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(4): p. 987-1001.
45. Kobbermann, A., et al., *Impact of routine cavity shave margins on breast cancer re-excision rates.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(5): p. 1349-55.
46. Coopey, S.B., et al., *Lumpectomy cavity shaved margins do not impact re-excision rates in breast cancer patients.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(11): p. 3036-40.
47. Del Turco, M.R., et al., *Quality indicators in breast cancer care.* Eur J Cancer, 2010. **46**(13): p. 2344-56.
48. Horst, K.C., et al., *Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy.* Clin Breast Cancer, 2005. **5**(6): p. 425-38.
49. Ahmad, A., *Pathways to breast cancer recurrence.* ISRN Oncol, 2013. **2013**: p. 290568.
50. Lowery, A.J., et al., *Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype.* Breast Cancer Res Treat, 2012. **133**(3): p. 831-41.
51. Demirci, S., et al., *Breast conservation therapy: the influence of molecular subtype and margins.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(3): p. 814-20.

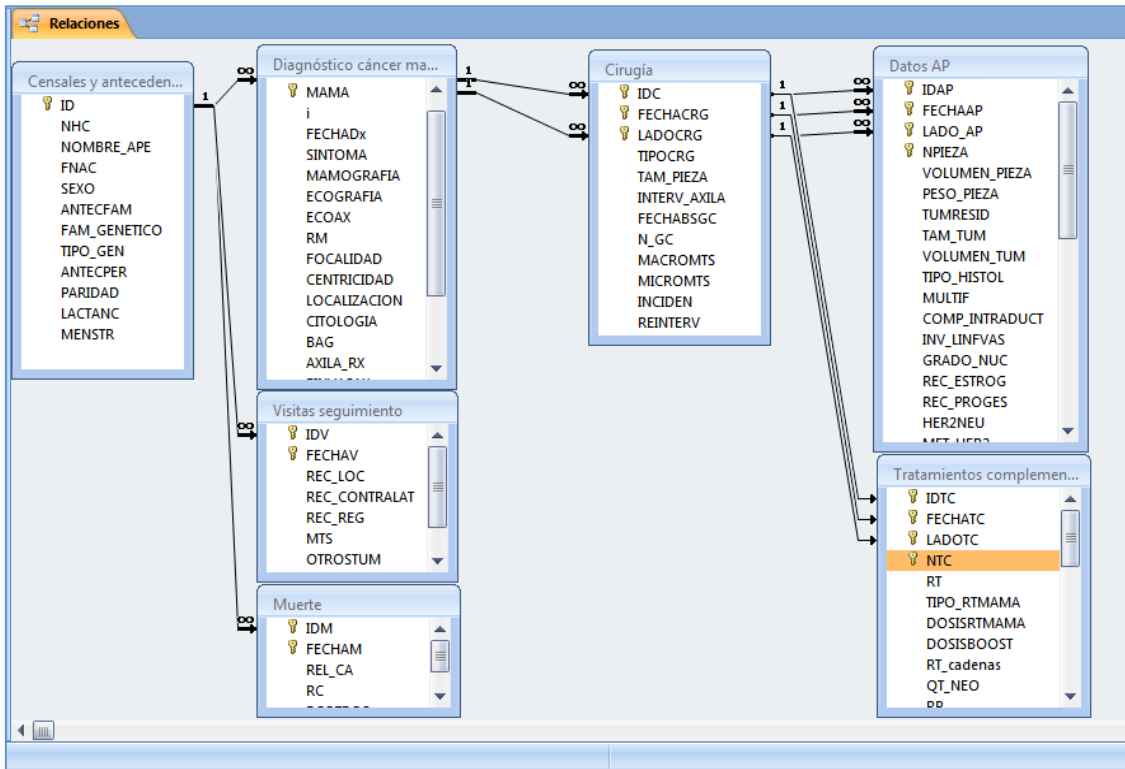
52. Mamounas, E.P., G. Tang, and Q. Liu, *The importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: the NSABP experience*. J Surg Oncol, 2014. **110**(1): p. 45-50.
53. Van Zee, K.J., et al., *Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years*. Ann Surg, 2015. **262**(4): p. 623-31.
54. Bernardi, S., et al., *Influence of surgical margins on the outcome of breast cancer patients: a retrospective analysis*. World J Surg, 2014. **38**(9): p. 2279-87.
55. Bodilsen, A., et al., *Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer*. J Surg Oncol, 2016. **113**(6): p. 609-15.
56. Lyngholm, C.D., et al., *Failure pattern and survival after breast conserving therapy. Long-term results of the Danish Breast Cancer Group (DBCG) 89 TM cohort*. Acta Oncol, 2016. **55**(8): p. 983-92.
57. Grills, I.S., et al., *Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(3): p. 658-70.
58. Meric, F., et al., *Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy*. Cancer, 2003. **97**(4): p. 926-33.
59. Lertsithichai, P., et al., *Effect of young age, positive margins, and triple negative status on disease recurrence after breast conserving therapy*. Gland Surg, 2016. **5**(1): p. 15-23.
60. Rondeau, V., et al., *Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-conservation surgery: recurrence, metastases, second cancer and death*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 697.
61. Biglia, N., et al., *Role of re-excision for positive and close resection margins in patients treated with breast-conserving surgery*. Breast, 2014. **23**(6): p. 870-5.
62. Mimouni, M., et al., *Reexcision for positive margins in breast cancer: A predictive score of residual disease*. Surg Oncol, 2015. **24**(3): p. 129-35.
63. Caughran, J.L., Vicini FA, Kestin LL, Dekhne NS, Benitez PR, Goldstein NS, *Optimal use of re-excision in patients diagnosed with early-stage breast cancer by excisional biopsy treated with breast-conserving therapy*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(11): p. 3020-7.
64. Persing, S., et al., *Surgical margin reporting in breast conserving surgery: Does compliance with guidelines affect re-excision and mastectomy rates?* Breast, 2015. **24**(5): p. 618-22.

65. Jones, V., et al., *Excising Additional Margins at Initial Breast-Conserving Surgery (BCS) Reduces the Need for Re-excision in a Predominantly African American Population: A Report of a Randomized Prospective Study in a Public Hospital*. *Ann Surg Oncol*, 2016. **23**(2): p. 456-64.
66. Tartter, P.I., et al., *Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer*. *Am J Surg*, 2000. **179**(2): p. 81-5.
67. Aziz, D., et al., *The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer*. *Breast J*, 2006. **12**(4): p. 331-7.
68. Dieterich, M., et al., *Re-excision Rates and Local Recurrence in Breast Cancer Patients Undergoing Breast Conserving Therapy*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2012. **72**(11): p. 1018-1023.
69. Sarsenov, D., et al., *True Local Recurrences after Breast Conserving Surgery have Poor Prognosis in Patients with Early Breast Cancer*. *Cureus*, 2016. **8**(3): p. e541.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (BASE DE DATOS DE MS ACCESS)



FCensales y antecedentes

Introducción de datos censales y antecedentes

Número de caso: NHC:

Apellidos y nombre:

Fecha de nacimiento: Sexo:

AF cáncer mama/ovario/colon:

¿Ha realizado test genético?

Gen mutado:

Antecedentes personales:

Partos previos: Lactancia materna:

Estatus menstrual:

FCensales y antecedentes **Diagnóstico cáncer mama**

Diagnóstico cáncer mama

Número de caso:

Mama (lado): Fecha diagnóstico:

Clínica debut:

¿Se realiza mamografía?

¿Se realiza eco de mama?

¿Se realiza RM?

¿Es multifocal en estudio preop?

¿Es multicéntrico en estudio preop?

Localización del tumor:

Tamaño en mm en pruebas:

PAAF de mama:

BAG de mama:

¿Se realiza eco axilar?

Resultado axila en Plmagen:

Resultado prueba invasiva axilar:

Metástasis en estudio extensión:

Estadio preQx:

Descripción hallazgos:

FCensales y antecedentes Diagnóstico cáncer mama FCirugía

Cirugías

Número de caso 0 Mama (lado) Derecha Fecha cirugía 02/01/1920

Tipo de cirugía Conservadora Cirugía axilar No cirugía Fecha Qx axila: 02/02/1920

Número centinelas Centinelas con macroMTS(intra) Y con microMTS (intra)

Incidencias cirugía

Reintervención en el postoperatorio por complicaciones No

Tratamientos complementarios Datos AP

FCensales y antecedentes Diagnóstico cáncer mama FCirugía Datos AP

Datos AP

Número de caso 0 Fecha AP 02/01/1920 Número de pieza 1

Lado(Mam: Derecha

Volumen pieza (cm3) 1 Método margen Tinta china

Peso pieza (g) 10 ¿Hay tumor? Sí Estado margen Libres Distancia (mm) 2

Diámetro mayor del tumor (mm) 5 Multifocal No Localización del margen Externo

Volumen tumor (cm3) 0,3 pT T1a(1-5) Extensión afectación

Tipo histológico Carcinoma ductal infiltrante Ampliación márgenes Sí

Componente intraductal (%) 5 Nº ampliaciones 1 ¿Tumor residual? Sí

Invasión linfovascular N Grado nuclear 2 ¿Margen afectado ampliación? No

Receptores estrogénicos (%) 100 Distancia al margen de la ampliación (mm) 3

Receptores progesterona (%) 100 Extensión afectación ampl

HER2NEU Positivo Método HER2: IHQ pN N0(i- Ganglios axilares totales 3

Ki67 (%) 10 Ganglios axilares afectados 0

Método OSNA No TTL: Ganglios micrometástasis 0

Ganglios macrometástasis 0

Afectación extracapsular: No

Registro: 1 de 1 Filtado Buscar

FCensales y antecedentes | Diagnóstico cáncer mama | FCirugía | **FTratamientos complementarios**

FTratamientos complementarios

Número de caso: 0 Fecha (PONER FECHA DE LA PRIMERA CIRUGÍA): 02/01/1920

¿Recibió radioterapia? Sí ¿Requirió cirugía ampliación márgenes? Sí

Tipo de radioterapia mama: Mama+boost Tipo de cirugía: Ampliación márgenes

Dosis RT mama (Gy): 50 Dosis Boost: 10 Cirugía complementaria axila: madenectomía

Irradiación cadenas ganglionares: No Fecha segunda cirugía: 02/02/1920

¿QT neoadyuv? No Respuesta patológica TipoQTNA Ciclos QTN

¿QT adyuvante tras cirugía? Sí Tipo QT post: CMF Ciclos QT post: 6

¿Hormonoterapia? Sí Tipo HT inicial: Tamoxifeno Años HT inicial: 5

Tipo HT extensión: Años extensión:

Comentarios (CAMPO LIBRE) |

FCensales y antecedentes | **FVisitas seguimiento**

FVisitas seguimiento

Número de caso: 0 Fecha inicio visita seguimiento: 01/01/2016

¿Recidiva local en la misma mama? No Notas (CAMPO LIBRE):

¿Tumor en mama contralateral? No

¿Recidiva regional ganglionar? No

¿Metástasis a distancia? No

¿Diagnóstico de otros tumores? No

FCensales y antecedentes | **FMuerte**



Datos fallecimiento



Número de caso: 0 Fecha fallecimiento: 03/03/2016

¿Muerte causada por causa del cáncer de mama o de los tratamientos recibidos? No

NOTAS: Muerte por parada cardíaca

ANEXO 2: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO (AEMPS)


 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD</p>	 <p>agencia española de medicamentos y productos sanitarios</p>	DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO
<p>ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO</p> <p>DESTINATARIO: D. JAIME SIEGRIST RIDRUEJO</p>		
<p>Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 29 de octubre de 2013, por D. JAIME SIEGRIST RIDRUEJO, para la clasificación del estudio titulado "ESTADO DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y RIESGO DE RECIDIVA LOCORREGIONAL EN CÁNCER DE MAMA. ¿QUÉ DISTANCIA DEBE CONSIDERARSE COMO MARGEN AFECTO?", y cuyo promotor es UNIDAD DE MAMA. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN, se emite resolución.</p>		
<p>El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como "Estudio Observacional No Posautorización" (abreviado como No-EPA).</p>		
<p>Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.</p>		
<p>El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.</p>		
<p>CORREO ELECTRÓNICO farmacoepi@aemps.es</p>		<p>CI CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8 28022 MADRID</p>

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD</p>	 <p>agencia española de medicamentos y productos sanitarios</p>	<p>DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO</p>
---	--	---

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 31 de octubre de 2013

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO


Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO
farmacoepi@semps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

ANEXO 3: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional No-EPA:

Código HGUGM UMAG 01/2013

TÍTULO: “Estado de los márgenes quirúrgicos y riesgo de recidiva locorregional en cirugía conservadora de cáncer de mama”

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal:

Dr. Jaime Siegrist Ridruejo / Hospital General Universitario Gregorio Marañón


Lo que firmo en Madrid, a 15 de enero de 2014

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

257/13

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Planta baja, 28007 Madrid
ceic.hgugm@salud.madrid.org Tel. 91 586 7007 – Fax. 91 400 8156

ANEXO 4: HOJA INFORMATIVA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO



Hoja informativa

Estado de los márgenes quirúrgicos y riesgo de recidiva locorreional en cirugía conservadora de cáncer de mama.

¿Qué distancia debe considerarse como margen afecto?

UMAG 01/2013

Estimada paciente,

Ha sido invitada a participar en este estudio observacional porque Vd. ha sido tratada de cáncer de mama en nuestro centro. Para decidir con criterio si participar o no en el estudio debe Vd. entender exactamente lo que su participación supone en términos de riesgos, beneficios y exigencias. Sólo entonces será Vd. capaz de dar un consentimiento "informado" para participar.

Por favor, lea esta información detenidamente: contiene información sobre el estudio que le han propuesto y que ya han discutido con Vd. Los investigadores estarán encantados de explicarle cualquier aspecto que no le quede claro. Le rogamos se sienta libre para discutir su participación en el estudio con un acompañante si lo precisa. Cuando haya entendido lo que el estudio supone, y si decide participar, se le pedirá que firme el formulario de consentimiento informado y recibirá una copia del mismo y de esta hoja.

Este estudio ha sido diseñado y se lleva a cabo exclusivamente en el Hospital Gregorio Marañón.

¿Cuáles son los objetivos del estudio? ¿Quién es elegible?

El presente estudio pretende descubrir el riesgo que presentan las pacientes tratadas en nuestro centro con cirugía conservadora de la mama de presentar una recaída del cáncer. En particular, pretende determinar:

- Si la distancia a la que quedó el tumor del margen de resección ha influido sobre el riesgo de recaída.
- Si las segundas cirugías sobre la mama por márgenes cercanos al tumor han disminuido el riesgo de recaída.

- Si es posible evitar la exéresis de gran cantidad de tejido mamario sano en los márgenes del tumor y disminuir los malos resultados estéticos derivados de extirpaciones amplias.

El estudio pretende estudiar el seguimiento de alrededor de 1100 pacientes con cáncer de mama, tratadas con cirugía conservadora de mama en nuestro centro entre los años de 2000 a 2011.

¿Qué tratamientos se dan en el ensayo?

Todos los pacientes incluidos en este estudio ya han sido tratados. A Vd. no se le ofrece un nuevo tratamiento, sino que se le ofrece la realización de una revisión general con las pruebas que su médico considere oportunas para determinar si existe alguna recaída. Probablemente Vd. ha continuado realizando revisiones periódicas tras el cáncer tratado en nuestro centro. Lo que queremos es conocer el estado del seguimiento a fecha de hoy y actualizarlo si fuera preciso.

¿Cuáles son los beneficios de participar en el estudio?

Vd. será asistida en una consulta de seguimiento en nuestro centro, actualizando las pruebas complementarias necesarias en caso de que éstas no se hayan solicitado en los meses anteriores a la visita.

¿Cuáles son los riesgos de participar en el estudio?

Los riesgos de participar en el estudio son los mismos que los de cualquier programa de seguimiento en cáncer de mama. En particular, las pruebas radiológicas (como las mamografías) presentan el riesgo de toda irradiación, aunque la dosis de irradiación que se recibe es mínima.

¿Qué pasa si decido participar en el estudio?

Si decide participar, su médico le realizará una historia clínica detallada y realizará una exploración minuciosa, así como las pruebas complementarias que su médico considere oportunas según indican las guías para el seguimiento de pacientes con cáncer de mama; estas guías son las mismas para todos los pacientes con cáncer de mama, participen o no en un ensayo clínico.



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid

¿Estoy obligada a participar? ¿Cuáles son los costes?

Su participación es completamente voluntaria. Su participación no tiene ningún coste.

¿Quién ha aprobado este ensayo?

El protocolo de este estudio, esta hoja informativa y el formulario del consentimiento informado han sido aprobados el comité ético del Hospital Gregorio Marañón, donde ha sido Vd. tratada.

¿Qué hay de mi confidencialidad y privacidad?

Su información personal se considera confidencial y está protegida por la ley española. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio. Sus datos serán tratados con absoluta confidencialidad, de manera que será imposible asociarle a usted con los resultados del estudio. Solamente el investigador principal del estudio tendrá acceso a sus datos personales. Su nombre e iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio, siendo sustituidos por un código. El código que figure en el documento será guardado por el investigador principal, para evitar que terceras personas tengan acceso a los datos. Sus datos no serán accesibles para otras personas que participen en la investigación

¿Qué sucede si deseo retirarme del estudio?

Podrá Vd. retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que justificar las razones por las que lo hace.

¿A quién debo contactar si necesito más información?

Siéntase libre para contactar los investigadores en cualquier momento. El Dr. Jaime Siegrist es el investigador principal. Puede Vd. contactar con él en cualquier momento que lo necesite (jaime.siegrist@salud.madrid.org).



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estado de los márgenes quirúrgicos y riesgo de recidiva locorregional en cirugía conservadora de cáncer de mama.

¿Qué distancia debe considerarse como margen afecto?

Yo, el/la abajo firmante certifico que he leído la hoja de información que acompaña a este consentimiento refiriéndose a él. Confirmando que he tenido una amplia oportunidad de preguntar todo aquello que he querido sobre el estudio, y que todas mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente por un médico que participaba en el estudio. He sido suficientemente informado(a) de los objetivos del estudio y cómo se llevará a cabo.

Por todo ello, presto mi consentimiento a participar en el estudio.

También presto mi consentimiento para que mis datos personales sean utilizados para propósitos estadísticos, como especificado por la legislación española. Entiendo que mis datos personales serán manejados por el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, centro que dirige el estudio.

Confirmando, finalmente, que he recibido una copia de la hoja informativa.

FIRMA DEL PACIENTE _____ FECHA _____

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE (MAYÚSCULAS)

FIRMA DEL INVESTIGADOR _____ FECHA _____

NOMBRE Y APELLIDOS DEL INVESTIGADOR (MAYÚSCULAS)

FIRMA DEL TESTIGO INDEPENDIENTE _____ FECHA _____

NOMBRE Y APELLIDOS DEL TESTIGO (MAYÚSCULAS) _____

(necesario sólo si el paciente y su representante legal son incapaces de leer)



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid

UTILIZACIÓN DE DATOS PERSONALES: INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

Organización que gestiona sus datos personales

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), es el centro que está llevando a cabo el estudio para el que se le ha propuesto participar. De acuerdo con la legislación de buena práctica clínica española el HGUGM se propone recoger, almacenar, elaborar y utilizar sus datos personales ÚNICAMENTE en lo necesario para llevar a cabo el estudio, analizando los resultados y salvaguardando la farmacovigilancia.

Si Vd. no permite al HGUGM mantener y procesar sus datos personales, no puede Vd. participar en el estudio.

Protección de la privacidad

El facultativo que le trata, como parte del estudio, le asignará un código numérico. Sus datos recogidos durante el curso del estudio (como fecha de nacimiento, sexo, peso, tratamiento...), con la salvedad de su información de identificación, como su nombre, se almacenarán sólo junto al código numérico. Únicamente el investigador principal y un pequeño número de personas autorizadas para ello serán capaces de conectar su código numérico con su información de identificación, y por tanto, con Vd.

Anonimato de los datos personales

La información concerniente a Vd. almacenada en formato electrónico sólo será dada a conocer (por ejemplo, en publicaciones científicas, congresos científicos o análisis estadísticos) de modo rigurosamente anónimo. La aceptación de la participación en el estudio también implica, conforme a lo estipulado en la normativa europea, que las autoridades implicadas españolas, así como el Comité Ético del Hospital Gregorio Marañón, podrían acceder a su información incluyendo datos clínicos originales, pero únicamente de un modo que salvede su identidad.

Derecho a conocer la información que se almacena y procesa

Vd. tiene el derecho a conocer qué información sobre Vd. está siendo almacenada. También tiene el derecho de aclarar, actualizar y rectificar esta información, y también, por razones legítimas, evitar que ésta sea almacenada. Para ejercitar estos derechos debe Vd. contactar con los centros donde el estudio está siendo llevado a cabo.

Puede Vd. finalizar su participación en el estudio sin dar explicación alguna. Si Vd. decide abandonar el estudio no se recogerá más información suya. De todas formas, la información ya recogida podría ser utilizada en el análisis de los resultados del estudio.

Consentimiento

Por la presente otorgo mi consentimiento para la recogida, almacenamiento y procesado de mis datos personales y a su difusión en los términos estipulados en el presente documento.

Nombre y apellidos del paciente (en mayúsculas)

Firma del paciente _____

Fecha _____

ANEXO 5: MODELOS DE REGRESIÓN EMPLEADOS PARA ESTUDIAR LA ASOCIACIÓN DE LOS MÁRGENES AFECTADOS CON EL RIESGO DE METÁSTASIS A DISTANCIA

Análisis del efecto del status del margen sobre el riesgo de metástasis a distancia en presencia de factores de confusión

Primer modelo (n=256; 30,4% de la muestra)

VARIABLES ESTUDIADAS	VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO	HR	CI 95%
Status del margen, extensión de la afectación del margen, tamaño prequirúrgico, tamaño de la pieza, diámetro tumoral, volumen del tumor, estadio pN, afectación axilar, ganglios afectados, G3, invasión linfovascular, Ki67>15%, tipos moleculares, momento de la QT, radioterapia de cadenas	Estadio pN <i>pN1</i> <i>pN2-pN3</i> Ganglios afectados	1,937 5,833 1,083	0,65-5,81 1,81-18,85 1,01-1,16

Segundo modelo (n=508; 60,3% de la muestra)

VARIABLES ESTUDIADAS	VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO	HR	CI 95%
Status del margen, extensión de la afectación	Alto grado nuclear	2,449	1,30-4,62

del margen, diámetro tumoral, estadio pN,	Ki67alto (=>15%)	2,760	1,28-5,93
afectación axilar, ganglios afectados, G3,	Afectación axilar	2,240	1,12-4,50
invasión linfovascular, Ki67>15%, tipos	Ganglios afectados	1,102	1,04-1,17
moleculares, momento de la QT, radioterapia			
de cadenas			
Tercer modelo (n=740; 87,9% de la muestra)			
VARIABLES ESTUDIADAS	VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO	HR	CI 95%
Status del margen, extensión de la afectación	Alto grado nuclear	1,912	1,06-3,44
del margen, estadio pN, afectación axilar,	Ki67alto (=>15%)	2,630	1,35-5,12
ganglios afectados, G3, Ki67>15%, tipos	Estadio pN		
moleculares, momento de la QT, radioterapia	<i>pN1</i>	2,251	1,11-4,55
de cadenas	<i>pN2-pN3</i>	3,209	1,31-7,89
	Ganglios afectados	1,094	1,02-1,17
Cuarto modelo (n=836; 99,2% de la muestra)			
VARIABLES ESTUDIADAS	VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO	HR	CI 95%
Status del margen, estadio pN, afectación	Status del margen	2,213	1,03-4,75
axilar, G3, momento de la QT	Alto grado nuclear	1,744	1,02-2,99
	Estadio pN		
	<i>pN1</i>	1,921	0,98-3,79
	<i>pN2-pN3</i>	5,161	2,68-9,95

Momento de la QT			
	-Neoadyuvante	2,175	0,28-17,03
	-Tras la cirugía	2,016	1,00-4,07
	-Ambas	4,719	11,83-12,2
Quinto modelo (n=836; 99,2% de la muestra), sin descartar variables			
Variables estudiadas	Variables incluidas en el modelo	HR	CI 95%
Status del margen, afectación axilar, G3, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia	Status del margen	2,129	1,00-4,52
	Alto grado nuclear	2,078	1,22-3,53
	Afectación axilar	2,676	1,53-4,68
	Quimioterapia	3,019	1,43-6,39
	Radioterapia	0,174	0,06-0,50

ANEXO 6: ESTUDIO DE DISTINTOS PUNTOS DE CORTE EN LA DISTANCIA AL MARGEN SOBRE EL RIESGO DE RECIDIVA LOCALREGIONAL

Estableciendo diferentes puntos de corte se obtuvieron las razones de riesgos para RLR que se detallan en la Tabla 63.

Razón de riesgos para recidiva localregional en función de distintos puntos de corte para considerar un margen afectado (análisis univariante)						
PUNTO DE CORTE	Muestra total		Casos infiltrantes		Casos in situ	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%
0 mm (margen afectado)	4,81	2,53-9,12	5,90	2,79-12,5	2,01	0,58-7,00
<1mm	4,25	2,19-5,26	4,65	2,09-10,37	1,99	0,61-6,53
<2mm	2,59	1,34-5,00	2,62	1,19-5,76	1,38	0,42-4,51
<3mm	3,31	1,65-6,64	3,85	1,65-8,97	1,17	0,34-4,00
<4mm	5,66	2,35-13,62	6,25	2,15-18,3	2,89	0,62-13,4
<5mm	4,36	1,81-10,49	4,74	1,62-13,8	2,43	0,53-11,3
<6mm	4,57	1,61-12,93	4,40	1,32-14,7	2,78	0,36-21,7
<7mm	7,11	1,71-29,64	5,18	1,22-22,1	24,1	0,0-92260
<8mm	5,19	1,25-21,64	3,70	0,87-15,8	24,1	0,0-92260
<9mm	4,27	1,02-17,79	3,02	0,71-12,8	24,1	0,0-92260

Tabla 63: Razón de riesgos para recidiva localregional en función de distintos puntos de corte para considerar un margen afectado (análisis univariante).

Para ayudar a determinar el punto de corte a partir del cual el riesgo de RLR se minimizaba, se realizó un **análisis multivariante** incluyendo las variables que alcanzaron significación en el punto anterior (excepto “Márgenes afectados” y “Distancia al margen”) para cada distancia al margen, y observando el momento en el que la variable introducida perdía significación estadística en presencia de factores de confusión (Tabla 64).

Razón de riesgos para recidiva locorregional en función de distintos puntos de corte para considerar un margen afectado en presencia de factores de confusión (análisis multivariante)						
PUNTO DE CORTE	Muestra total		Casos infiltrantes		Casos in situ	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%
0 mm (margen afectado)	5,95	3,05-11,6	4,41	2,20-10,1		
<1mm	4,72	2,31-9,66	3,84	1,64-8,99	No significativo	
<2mm	2,78	1,34-5,76	No significativo		No significativo	
<3mm	3,81	1,77-8,19	4,15	1,69-10,2	No significativo	
<4mm	6,57	2,61-16,5	5,83	1,95-17,4	4,87	0,91-26,3
<5mm	5,20	2,05-13,2	4,11	1,39-12,2	No significativo	
<6mm	4,50	1,54-13,2	3,67	1,09-12,4	No significativo	
<7mm	5,57	1,32-23,4	No significativo		No significativo	
<8mm	4,29	1,02-18,0	No significativo		No significativo	
<9mm	No significativo		No significativo		No significativo	

Tabla 64: Estudio de los HR para recidiva locorregional (RLR) en función de distintos puntos de corte para considerar un margen afectado o seguro en presencia de factores de confusión (edad, alto grado nuclear, Boost, tamaño tumoral, radioterapia y afectación axilar). Desglose para carcinoma infiltrante e in situ.

