

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Carcinoma de mama postmenopáusico subtipo luminal con afectación ganglionar axilar.

Impacto sobre el tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-DX.

Análisis de nuestra población.

Egilea / Autor:

Marta Moreno Sáez.

Zuzendaria / Director:

Dr. Julio Moreno Domingo.

RESUMEN:

La incorporación de las plataformas genéticas en el algoritmo de decisión terapéutica de realizar o no tratamiento quimioterápico adyuvante en las pacientes con cáncer de mama, ha supuesto un gran avance en cuanto a reducción de su indicación, disminución del sobretratamiento y del gasto sanitario.

El empleo de la plataforma genética Oncotype-Dx estaba indicado en aquellas mujeres con cáncer de mama receptor hormonal positivo y HER2 negativo (subtipo luminal) y sin afectación ganglionar al diagnóstico, con el objetivo de predecir si el tratamiento quimioterápico aportaba beneficio en cada caso en concreto.

La controversia en cuanto a su utilidad en pacientes con tumores luminales y afectación ganglionar axilar ha sido respondida en el ensayo RxPONDER.

Este estudio ha esclarecido esta cuestión, validando el empleo Oncotype-Dx junto con su puntuación Recurrence Score (RS) en la predicción del beneficio o no de quimioterapia adyuvante en pacientes postmenopáusicas con tumores subtipo luminal con afectación metastásica de entre 1 y 3 ganglios.

OBJETIVOS:

1) Objetivo primario: Cuantificar el efecto de la realización de Oncotype-Dx en la población a estudio en cuanto a reducción de tratamientos quimioterápicos adyuvantes en pacientes postmenopáusicas con carcinoma de mama subtipo luminal con afectación axilar (1-3 ganglios) al diagnóstico (micrometastásica y/o macrometastásica)

2) Objetivo secundario: Definir qué subgrupo poblacional en función de la edad, estadiaje al diagnóstico (Tamaño tumoral), subtipo molecular (luminal A, luminal B) y valor del índice de proliferación Ki-67, se beneficia más de la realización de Oncotype-Dx, en base a evitar tratamiento quimioterápico sistémico tras conocer su resultado (Recurrence Score).

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional, transversal con reclutamiento retrospectivo, realizado en pacientes postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama subtipo luminal (RH+ y HER2-) y afectación ganglionar macrometastásica o micrometastásica (1-3 ganglios) desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de enero de 2021 en la Unidad Funcional de Mama del el Hospital Universitario de Basurto.

Se analizan 177 mujeres con una edad media de 64.25 años (mediana 64 años y rango 49-88), 63 casos son luminales A y 114 casos son luminales B de los cuales 84 casos poseen un Ki-67 \leq 30%, 26 un Ki-67 \geq 30% y 5 casos un Ki-67 $>$ 60%.

Se comparan la población que cumple criterios de inclusión entre 2016-19 (n:120) con los casos diagnosticados en el bienio 2020-21 (n:57).

Las principales variables de resultado son el subtipo molecular, Ki-67 y el Recurrence Score (RS). Además, se analiza el tamaño tumoral (T) y si se ha recibido o no tratamiento quimioterápico adyuvante. El análisis estadístico se ha basado en estadística descriptiva y comparación de medias mediante la T de Student y el análisis de varianza junto con comparación de proporciones mediante la Chi cuadrado de Pearson. El programa estadístico utilizado ha sido el SPSS v.23.

RESULTADOS:

La incorporación de Oncotype-Dx en el algoritmo de decisión de realizar tratamiento quimioterápico adyuvante, en las pacientes postmenopáusicas con carcinoma de mama luminal y afectación ganglionar de entre uno y tres ganglios, ha supuesto una reducción notable en su indicación entre los dos periodos estudiados.

En pacientes diagnosticadas de tumores con afectación ganglionar macrometastásica (mayor de 2 mm) con subtipo molecular luminal A ha supuesto una reducción entre los dos periodos de estudio de un 57.14% y en el caso de tumores luminal B de un 53,4%. Dentro de este subtipo molecular, las pacientes que más se benefician son aquellas con un Ki-67 \leq 30%, con una tasa de reducción entre los dos periodos de un 65,25%.

En pacientes diagnosticadas de tumores con afectación ganglionar micrometastásica (tamaño entre 0,2 y 2 mm), la tasa de reducción de tratamiento quimioterápico ha sido menor entre las dos poblaciones a estudio. En las pacientes con subtipo molecular luminal A ha supuesto una reducción entre los dos periodos de un 16,7% y en el caso de tumores luminal B de un 24,5%. Dentro de este subtipo molecular, las pacientes que más se benefician son aquellas con un Ki-67 mayor de 30 %, con una tasa de reducción entre los dos periodos de un 26,7 %.

CONCLUSIONES:

La realización de ONCOTYPE – DX ha supuesto una reducción de la indicación de quimioterapia adyuvante en pacientes postmenopáusicas con carcinoma subtipo luminal y afectación ganglionar de entre 1 y 3 ganglios tanto en subtipo molecular luminal A como luminal B y afectación macrometastásica y micrometastásica.

En los casos con afectación ganglionar macrometastásica, la reducción de indicación de tratamiento quimioterápico presenta significación estadística. En casos de afectación micrometastásica no se detecta significación estadística (probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra), aunque si una tendencia a reducir su indicación.

ÍNDICE

RESUMEN:	1
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
3.1 DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO	8
3.2 VARIABLES	11
3.3. CASOS ONCOTYPE FINANCIADOS POR OSAKIDETZA	12
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
4. RESULTADOS.....	13
4.1 ANALISIS DE LOS CASOS DE 2016-2019.	14
4.2 ANALISIS DE LOS CASOS BIENIO 2020-2021	19
4.3 IMPACTO DE LA REALIZACIÓN DE ONCOTYPE EN REDUCCIÓN DE LA INDICACIÓN QUIMIOTERÁPICA ADYUVANTE ENTRE LOS AÑOS 2016-2019 Y BIENIO 2020-2021 EN EL SUBTIPO LUMINAL A.....	25
4.4 IMPACTO DE LA REALIZACIÓN DE ONCOTYPE EN LA REDUCCIÓN DE LA INDICACIÓN QUIMIOTERÁPICA ADYUVANTE ENTRE LOS AÑOS 2016-2019 Y BIENIO 2020-2021 EN EL SUBTIPO LUMINAL B.....	26
4.5. IMPACTO DE LA REDUCCIÓN EN LA INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL TOTAL DE CASOS DIAGNOSTICADOS DEL SUBTIPO LUMINAL A.	30
4.6. IMPACTO DE LA REDUCCIÓN EN LA INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL TOTAL DE CASOS DIAGNOSTICADOS DEL SUBTIPO LUMINAL B.	32
5. DISCUSIÓN:	35
6. CONCLUSIONES:	41
7. BIBLIOGRAFÍA:	42

1. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia diagnosticada en la mujer. En España, le siguen en orden de frecuencia el cáncer colorrectal y a mayor distancia el cáncer de pulmón, cuerpo uterino, tiroides, vejiga urinaria, los linfomas no hodgkinianos y el cáncer de páncreas. (1)

Si bien su etiología no está completamente definida, se conoce que entre un 5-10% de carcinomas mamarios presentan caracteres de predisposición hereditaria, además algunos factores como son el cambio en los hábitos reproductivos, la obesidad y sedentarismo influyen en la modulación hormonal e incrementan el riesgo de desarrollarlos.

La edad de máxima incidencia se encuentra por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 10% se diagnostica en mujeres menores de 40 años. Se estima que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá un cáncer de mama a lo largo de su vida lo que supone un 12,5% de la población femenina.

La incidencia del cáncer de mama se ha ido incrementando progresivamente a lo largo de las últimas décadas debido entre otros factores al envejecimiento de la población y a la generalización del cribado poblacional. La mortalidad, sin embargo, ha descendido gracias a los programas de screening que permiten una detección precoz, a la mejora de la eficacia de los tratamientos y a la aprobación de nuevos fármacos.

No obstante, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres en España.

En 2020, en España, se diagnosticaron un total de 34.333 casos nuevos, 1729 en el País Vasco y 924 en Vizcaya. La mortalidad a nivel nacional fue de un total de 6.616 fallecidas, 305 en el País Vasco y 173 en Vizcaya. (1,2)

El cáncer de mama es una enfermedad de características y comportamiento heterogéneo. Tanto la identificación de los diferentes subtipos moleculares, que reflejan la identidad biológica del tumor, como los perfiles de expresión génica son

utilizados para determinar tanto el pronóstico como el tratamiento individualizado de cada paciente.

Son numerosos los estudios que han demostrado una relación directa entre los distintos subtipos moleculares con el pronóstico y su respuesta específica al tratamiento. (3)

Es importante diferenciar entre factores pronósticos y factores predictivos, entendiéndose como factores pronósticos aquellas características que dependen del paciente (edad, hábitos, comorbilidades), del tumor (fenotipo tumoral, perfil genético, factores de proliferación celular como Ki-67) relacionados con la supervivencia global (SG) o cualquier otro resultado intermedio (supervivencia libre de enfermedad (SLE), tiempo hasta la progresión, tasa de respuestas...). De este modo se podrá calcular la supervivencia y las posibilidades de recidiva del paciente en ausencia de tratamiento. Por contra, los factores predictivos engloban las características del paciente, del tumor o del propio tratamiento que se relacionan con las probabilidades de respuesta al mismo.

Gracias a su evaluación conjunta, se podrá optar por un tratamiento personalizado para cada paciente, evitando de este modo, tanto el sobretreatmento como el infratreatmento con las consecuencias que ello supone, además de poder determinar su pronóstico. (4)

Entre los factores previamente mencionados, los marcadores inmunohistoquímicos más frecuentemente evaluados en el cáncer de mama son los siguientes:

Los receptores hormonales (estrógenos y progesterona): Es conocido desde hace tiempo que los estrógenos y la progesterona juegan un papel fundamental tanto en la estimulación normal de la mama como en el desarrollo y la progresión del cáncer.

En la mayoría de los casos la expresión de PR se correlaciona con la de ER, tanto es así que la presencia de PR positivo en ausencia de expresión de ER obliga a repetir el estudio inmunohistoquímico.

La positividad de los receptores hormonales se considera el mejor factor predictivo de respuesta al tratamiento, se ha documentado que aquellos pacientes cuyos tumores son ER y PR positivos se benefician de un tratamiento hormonal, reduciéndose la

recurrencia local y a distancia, así como la mortalidad. Por el contrario, las pacientes con receptores hormonales negativos no obtendrán beneficio con el tratamiento hormonoterápico.

Además, juegan un papel pronóstico, puesto que en general, las pacientes con RH positivo tienen un mejor pronóstico que las RH negativo. (3,4)

A día de hoy existe controversia en el punto de corte donde se debe establecer la positividad del RH para indicar terapia hormonal, aunque el vigente consenso define que se debe considerar un tumor receptor hormonal positivo si la expresión es mayor de un 1% en las células tumorales.

HER2: Aunque su presencia ha sido tradicionalmente asociada a un mal pronóstico debido a su relación con proliferación, invasión y metástasis, significando una menor supervivencia para los pacientes que lo presentaban, actualmente este concepto ha cambiado gracias al conocimiento de la respuesta del tumor a las terapias anti-HER2 entre las que se encuentra el fármaco Trastuzumab con el que se ha conseguido reducir la tasa de recidiva en un 50% de los pacientes.

Ki-67: En el desarrollo del cáncer de mama la expresión de Ki-67 está directamente relacionada con el crecimiento y la proliferación celular tumoral, considerándose un marcador pronóstico adverso.

El nivel de expresión de este marcador parece tener su papel en la toma de decisiones terapéuticas, no obstante, existe cierta controversia, puesto que no se dispone de métodos estandarizados para poder evaluarlo ni tampoco de un punto de corte bien definido, siendo de mayor utilidad cuando presenta valores extremos. De hecho, las guías clínicas no lo tienen en cuenta en la indicación o no terapia quimioterápica adyuvante.

Las últimas guías disponibles coinciden en que el Ki-67 es un marcador pronóstico en el carcinoma de mama, pero que clínicamente solo tiene utilidad en el pronóstico del cáncer subtipo luminal y en la toma de decisiones terapéuticas respecto a la indicación de quimioterapia adyuvante en este subtipo molecular. (5)

Por último cabe mencionar dos de los factores pronósticos clásicos y de mayor relevancia como son el tamaño tumoral y la afectación ganglionar axilar. Son

considerados dos de los tres criterios utilizados para el estadiaje. Existe una relación directa entre ellos, puesto que a mayor tamaño tumoral mayor probabilidad de afectación ganglionar y una menor supervivencia.

Para conocer la afectación axilar es necesario el estudio anatomopatológico mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela, primer ganglio donde se disemina el tumor o mediante el vaciamiento ganglionar. (4)

Según el perfil inmunohistoquímico del tumor, basada en los biomarcadores RE, RP, Ki-67 y HER 2 mencionados con anterioridad, se describen al menos cinco subtipos moleculares bien diferenciados, que presentan tanto implicaciones pronosticas como terapéuticas:

Luminal A: Carcinoma de mama RE+/HER2- con Ki-67 \leq 14%

Luminal B (HER2-): Carcinoma de mama RE+/HER2- con Ki-67 $>$ 14%

Luminal B (HER 2+): Carcinoma de mama RE+/HER2+ con Ki-67 $>$ 14%

HER 2+ puro o no luminal: Carcinoma de mama HER2+, que no expresa RE ni RP, independientemente del valor del Ki67.

Triple negativo o Basal-like: Carcinoma de mama RE-, RP-, HER2-, independientemente del Ki-67. (6)

Nuestro estudio se focaliza en los subtipos luminales A y B HER2 negativo. Los tumores subtipo luminal se caracterizan por expresar receptores de estrógeno y progesterona y no sobreexpresar HER2. Constituyen alrededor de un 75-80% de los carcinomas mamarios. Dentro de este grupo se encuentran los subtipos A y B cuyo pronóstico y evolución es diferente.

El subtipo luminal A representa un 50-60% de los tumores luminales. Presenta un mejor pronóstico y menor incidencia de recidivas. Por el contrario, el subtipo luminal B constituye un 10-20% de los tumores luminales y presenta una expresión menor de receptores estrogénicos y mayor expresión de genes de proliferación celular (Ki-67), presentando un peor pronóstico. (4)

En relación al tratamiento del cáncer de mama, existen diferentes estrategias para su abordaje. Se considera un abordaje multidisciplinar basado en una combinación de

cirugía, quimioterapia, radioterapia y/u hormonoterapia, según las características intrínsecas del tumor y del tipo de cirugía realizado.

Así, la mayoría de las mujeres con carcinoma de mama en estadio temprano serán candidatas a cirugía conservadora con radioterapia o mastectomía.

Con el objetivo de realizar un tratamiento adecuado en cada paciente es necesario considerar otros factores como son el tamaño tumoral, la relación tamaño mamario y tamaño tumoral, la ubicación del tumor, la afectación de ganglios linfáticos y el perfil inmunohistoquímico. Además, se deben de tener en cuenta otros factores como son la edad, el estado hormonal (pre o postmenopáusico), las comorbilidades del paciente y sus preferencias en cuanto al tratamiento tras ser informada, siendo una decisión compartida la que determine el tratamiento a realizar.

Estos factores también serán tenidos en cuenta para la indicación o no del tratamiento quimioterápico adecuado. (7,8)

En 2021, se celebró la 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference en la que se establecieron los criterios para la indicación del tratamiento médico tanto con quimioterapia como hormonoterapia así como la indicación de realizar plataformas de expresión genética para basar las indicaciones de tratamiento quimioterápico adyuvante. (9) Del mismo modo lo plantean las guías clínicas americanas de la NCCN (10).

En relación a las plataformas génicas, cabe destacar que constituyen una herramienta de gran relevancia en la actualidad. Su funcionamiento se basa en el análisis de cierto número de genes expresados en las células tumorales de la pieza quirúrgica, que se relacionan con el pronóstico del cáncer de mama, además de tener cierto valor predictivo.

Entre estas plataformas se encuentran el OncoType-Dx, MamaPrint, Prosigna y Endopredict que analizan el ARNm, aunque entre ellas difiere el número y los genes estudiados en cada uno de ellos. (4)

El Oncotype-Dx es una plataforma genética que evalúa un conjunto de 21 genes a partir de una muestra de tejido obtenido del tumor. Esta plataforma, como se ha mencionado con anterioridad, ya forma parte de las principales guías internacionales

elaboradas por las organizaciones expertas en el tratamiento del cáncer de mama. (9, 10,11)

El Oncotype-Dx fue desarrollado con la finalidad de optimizar la elección de terapia sistémica adyuvante en los pacientes con cáncer de mama subtipo luminal (RH + y HER2 negativo) y ganglios linfáticos axilares negativos, aunque posteriormente su uso fue extendido para las pacientes postmenopáusicas con afectación ganglionar, limitada a 1-3 ganglios metastásicos. (11)

El resultado del Oncotype-Dx se basa en el cálculo del Recurrence Score (RS) que será individualizado en cada paciente y cuyos valores oscilan ente 0-100. Los pacientes con tumores luminales y ganglios negativos según el valor numérico del RS se clasifican en tres niveles según su riesgo de recurrencia tumoral en: bajo riesgo (RS<18), intermedio (RS de 18-30) o alto (RS >31). De este modo se identifican aquellas pacientes que son subsidiarias de quimioterapia adyuvante, y así se puede ofrecer una personalización del tratamiento y evitar los efectos no deseados tanto a corto como a largo plazo secundarios al sobretratamiento. (12,13)

Aunque los paneles de expertos recomiendan realizar el test Oncotype para evaluar si existe o no beneficio de la quimioterapia en cada caso en concreto, existen ciertas dudas en aquellos pacientes que presentan un Recurrence Score (RS) intermedio. Siendo otros factores los que determinen que pacientes recibirán tratamiento quimioterápico adyuvante. (12)

Ensayos recientes, como TAILORx y RxPONDER han intentado responder a esta cuestión. El ensayo TAILORx fue diseñado para conocer el beneficio del tratamiento quimioterápico adyuvante en las mujeres con RS de rango intermedio 11 a 25, demostrando que aquellas pacientes con cáncer de mama estadio inicial RH+, HER2 negativo y ganglios negativos podrían prescindir en su gran mayoría (80%) de quimioterapia mientras que un 20% sería beneficiaria de ella. Consideran que en pacientes con un RS de 25 o menos en la prueba Oncotype-Dx el tratamiento con quimioterapia adyuvante no supone beneficio adicional al tratamiento hormonoterápico aislado. (12,14)

Asimismo, con el fin de determinar cuál es el modo más eficaz de tratar a las pacientes pre y postmenopáusicas con cáncer mama diseminado a entre 1 y 3 ganglios linfáticos axilares se desarrolla el ensayo RxPONDER.

Este ensayo evalúa si la administración de quimioterapia adyuvante presenta o no beneficio en relación al tratamiento hormonoterápico aislado, en las pacientes postmenopáusicas con carcinomas subtipo molecular luminal y afectación ganglionar de entre 1 y 3 ganglios. Concluye que con un RS de ≤ 25 los riesgos del tratamiento con quimioterapia son mayores que los beneficios. (14)

Adicionalmente, cabe destacar que pudiera ser que la indicación de realizar de Oncotype-Dx en una población diana adecuadamente determinada, sea costo efectiva al reducir tasa de indicación de tratamientos quimioterápicos, disminuyendo los sobretamientos y el gasto sanitario. (15)

2. OBJETIVOS

Entre los objetivos de este estudio se encuentran los siguientes:

Objetivo primario:

Cuantificar el efecto de la realización de Oncotype Dx en cuanto a reducción de tratamientos quimioterápicos adyuvantes en pacientes postmenopáusicas con carcinoma de mama luminal con afectación axilar (1-3 ganglios) al diagnóstico (micrometastásica y/o macrometastásica)

Objetivo secundario:

Definir qué subgrupo poblacional en función de la edad, estadiaje al diagnóstico (Tamaño tumoral), subtipo molecular (luminal A, luminal B) y valor del índice de proliferación ki-67, se beneficia más de la realización de Oncotype -Dx, en base a evitar tratamiento quimioterápico sistémico tras conocer su resultado (Recurrence Score).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO

Estudio observacional, transversal con reclutamiento retrospectivo, realizado en pacientes postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama subtipo luminal (RH+ y HER2-) y afectación ganglionar macro o micrometastásica (1-3 ganglios) desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de enero de 2021 en la Unidad Funcional de Mama del el Hospital Universitario de Basurto.

Se analizan 177 mujeres con una edad media de 64.25 años (mediana 64 años y rango 49-88), 63 casos son luminales A y 114 casos son luminales B de los cuales 84 casos poseen un Ki-67 \leq 30%, 26 un Ki-67 \geq 30% y 5 casos un Ki-67 $>$ 60%.

La población que cumple los criterios de inclusión se divide en dos brazos. El primero incluye los casos diagnosticados entre enero 2016 y diciembre de 2019 (n:120) mientras que el segundo, engloba aquellos comprendidos entre enero de 2020 y diciembre de 2021 (n:57). Ambos brazos incluyen pacientes a las cuales se les realiza o no el test Oncotype-Dx.

Es en este segundo periodo se realiza un cambio de tendencia con respecto a la indicación de la plataforma genética Oncotype-Dx, ampliándose su indicación en nuestra Unidad Funcional de mama, a aquellas pacientes postmenopáusicas con carcinoma subtipo luminal y afectación macrometastásica de entre 1 y 3 ganglios. En tumores con afectación micrometastásica se indicaba de modo no generalizado durante todo el período de estudio.

El resultado de esta plataforma es lo que determina en la mayoría de los casos la indicación o no de tratamiento sistémico adyuvante.

Las principales variables a estudio son el subtipo molecular, la expresión de Ki-67 y el Recurrence Score (RS). Además, se analiza el tamaño tumoral (T) y si se ha recibido o no tratamiento quimioterápico adyuvante. El análisis estadístico se ha basado en estadística descriptiva y comparación de medias mediante la T de Student y el análisis de varianza junto con comparación de proporciones mediante la Chi cuadrado de Pearson. El programa estadístico utilizado ha sido el SPSS v.23.

3.1.1 Criterios de inclusión:

Son objeto de estudio todas las pacientes postmenopáusicas con diagnóstico de carcinoma de mama luminal A y B y axila positiva micrometastásica o macrometastásica entre 1 y 3 adenopatías (en la pieza quirúrgica tanto de ganglio centinela como de linfadenectomía axilar) entre las fechas previamente indicadas independientemente de su estadio tumoral y del manejo quirúrgico que se haya llevado a cabo.

3.1.2 Criterios de exclusión:

Se excluirán las pacientes premenopáusicas además de aquellas con tumores HER2 positivos, triples negativos, con ganglios negativos o más de tres ganglios con afectación metastásica, carcinomas localmente avanzados (pT4) y pacientes que hayan recibido tratamiento neoadyuvante o hayan sido diagnosticadas de cáncer metastásico.

3.1.3. Intervención

Además del análisis estadístico descrito, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica sobre la literatura disponible en relación al carcinoma de mama subtipo molecular luminal A y B; tanto en datos epidemiológicos, como diagnósticos y terapéuticos. Se ha completado la información sobre la utilidad e indicaciones (variables a lo largo del tiempo) de la plataforma genética Oncotype-Dx.

3.1.4. Análisis estadístico

Se realiza una estadística descriptiva, utilizando media y desviación estándar para las variables continuas, y proporciones para las variables categóricas. Para analizar la asociación de factores clínicos y moleculares con la edad, se han comparado las medias en las diferentes categorías de estas variables con la T de Student o el análisis de varianza. En muestras pequeñas, la comparación de medias se realiza mediante la prueba no paramétrica para muestras independientes de datos no apareados de Mann Whitney. Se considerarán diferencias estadísticamente significativas con valores $p < 0,05$. Una vez recopilados todos los datos procesarán mediante el programa

estadístico SPSS v.23. Se obtendrán tablas de frecuencia y tablas cruzadas según el tipo de variables y objetivos del estudio; así como a la realización de gráficos y tablas de los parámetros de interés.

1. Tablas de frecuencia:

- Número de pacientes por año.
- Pacientes postmenopáusicas.
- Subtipo histológico tumoral.
- Subtipo molecular tumoral.
- Estadio tumoral al diagnóstico.
- Ki67.

2. Tablas cruzadas:

- Luminal A y Luminal B HER2- macrometastásicos y micrometastásicos/ realización de Oncotype-Dx/ reducción en la indicación de quimioterapia adyuvante.
- Luminal A y Luminal B HER2- macrometastásicos y micrometastásicos/ reducción en la indicación de quimioterapia adyuvante en el total de casos.
- Luminal B HER2- y % Ki-67 (en $\leq 30\%$, $\geq 30\%-\leq 60\%$ y $> 60\%$) macrometastásicos y micrometastásicos /realización de Oncotype-Dx/ reducción en la indicación de quimioterapia adyuvante
- Luminal B HER2- y % Ki-67 (en $\leq 30\%$, $\geq 30\%-\leq 60\%$ y $> 60\%$) macrometastásicos y micrometastásicos/ reducción en la indicación de quimioterapia adyuvante en el total de casos

Los resultados se muestran en tablas y gráficos.

3.2 VARIABLES

3.2.1 Dependientes

3.2.1.1 Recurrence Score (RS): medido por la plataforma genética Oncotype-Dx la cual analiza 21 genes de las células tumorales además de ser utilizada como valor predictivo y pronóstico

3.2.1.2 Ki-67: marcador de proliferación celular. Este valor tendrá un punto de corte de 14 para definir el subtipo molecular luminal A del luminal B y otro nivel de corte de Ki-67 de 30 dentro del subtipo luminal B.

3.3.2 Independientes

3.2.2.1 Edad en el momento del diagnóstico

-Mujeres postmenopáusicas consideradas a partir de los 50 años.

3.2.2.2 Subtipo molecular:

-Luminal A: RE+/HER2 - con Ki-67 <14%

-Luminal B: RE+/HER2 – con Ki-67 >14%

3.2.2.3. Estadio T patológico, categorizado según la clasificación TNM de la AJCC. (16)

- T1: <2cm en su mayor dimensión.
 - T1a: tamaño tumoral <0,5cm.
 - T1b: tamaño tumoral 0.5-1cm.
 - T1c: tamaño 1-2 cm.
- T2:2-5 cm.
- T3:>5cm

3.2.2.4 Afectación ganglionar

- pNmi: micrometástasis (> 0.2 mm).
- pN1a: metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos.

3.3. CASOS ONCOTYPE FINANCIADOS POR OSAKIDETZA

En la actualidad Osakidetza financia la realización de Oncotype-Dx en los casos que no presentan afectación ganglionar, así como los casos con micrometástasis con los siguientes criterios:

- 0,5 a 1 cm: Al menos dos de los tres siguientes criterios:
 - Grado histológico 3
 - Ki-67 $\geq 14\%$
 - Invasión linfovascular extensa
- 1 a 2 cm: Todos, excepto los que cumplan los dos criterios siguientes:
 - Grado 1
 - Ki67 $< 14\%$
- 2 a 5 cm:
 - Todos, excepto los grados 3

Desde enero de 2020 y basándose en los estudios disponibles, se incluye en la financiación, la realización del Oncotype-Dx en aquellas pacientes postmenopáusicas que con tumores subtipo luminal A o B pN1a (1-3 adenopatías macrometástasicas).

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado una estadística descriptiva, utilizando media, mediana y rango para las variables continuas, y proporciones para las variables categóricas.

En el análisis de la asociación de factores clínicos y moleculares con la edad se han comparado las medias de las diferentes categorías de estas variables con la T de student o análisis de la varianza. Dado que la muestra de nuestro estudio es pequeña, se utiliza el test no paramétrico para muestras independientes de datos no apareados de Mann Whitney. Por otra parte el análisis de la asociación de Ki67 (en $\leq 30\%$, $\geq 30\%$ - $\leq 60\%$ y $> 60\%$) en y RS (≤ 25 y ≥ 25) con otras características se ha estudiado mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. Se

han considerado diferencias estadísticamente significativas con valores $p < 0.05$. El programa estadístico utilizado ha sido el SPSS v.23.

4. RESULTADOS

La muestra de nuestro estudio se compone de 177 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 64,25 años (mediana 64 y rango 49-88).

Como se muestra en la **Tabla 1**, del total de casos, 63 (35,6%) son luminal A, mientras que 114 (64,4%) son luminales B, la mayoría de estos, presentan un ki-67 \leq a un 30% (47,5%). Respecto al tamaño tumoral, existe un predominio del estadio pT1c (1-2 cm) presentado en 79 (44,6%) pacientes del total de casos, le sigue el estadio pT2 (2-5 cm) con 53 (32,2%) casos a continuación el pT1b (0,5-1 cm) con 33(18,6%) casos completando el total restante los estadios pTx (0,6%), pT1a (0-0,5 cm) (1,1%) y pT3 (más de 5 cm) (2,8%).

Por último, en cuanto a la afectación ganglionar axilar 72 (40,7%) pacientes tienen afectación micrometastásica y 105 (59,3%) macrometastásica.

Tabla 1. Características clínicas y moleculares de la muestra.

CASOS TOTALES 177		N	%
SUBTIPO MOLECULAR	LUMINAL A	63	35,6%
	LUMINAL B	114	64,4%
KI67	$\leq 30\%$	84	47,5%
	$\geq 30\%$	26	14,7%
	$>60\%$	5	2,8%
Estadio T	pTx	1	0,6%
	pT1a	2	1,1%
	pT1b	33	18,6%
	pT1c	79	44,6%
	pT2	57	32,2%
	pT3	5	2,8%
Estadio N	pN1mic	72	40,7%
	pN1a	105	59,3%

4.1 ANALISIS DE LOS CASOS DE 2016-2019.

Se realiza el análisis de los 120 casos que cumplen los criterios de inclusión en este estudio en los años 2016-2019.

-Respecto al subtipo molecular Luminal A se presentan 45 casos de los cuales 24 son macrometastásicos y 21 micrometastásicos.

Macrometástasis:

Como se muestra en la **Figura 1**, de los 24 casos con macrometástasis, 12 son tratados con quimioterapia adyuvante mientras que la otra mitad no es tratada con tratamiento sistémico, 3 de los casos porque no son candidatas debido entre otros factores a las comorbilidades que puedan presentar mientras que a las 9 restantes no se les trata con quimioterapia puesto que tras la realización de la prueba Oncotype-Dx muestran un RS menor de 25.

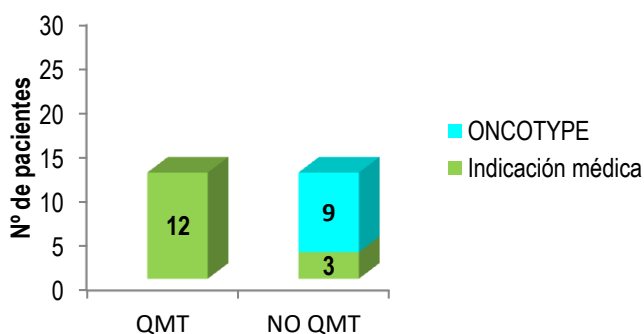


Figura 1. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de macrometástasis Luminales A entre los años 2016-2019.

Micrometástasis:

Como se muestra en la **Figura 2**, continuando con los 21 casos micrometastásicos, 2 de ellos recibieron quimioterapia mientras que 9 de ellos no fueron subsidiarios por comorbilidades y los 10 restantes tampoco, ya que se realizó la prueba Oncotype-Dx mostrando un RS menor de 25.

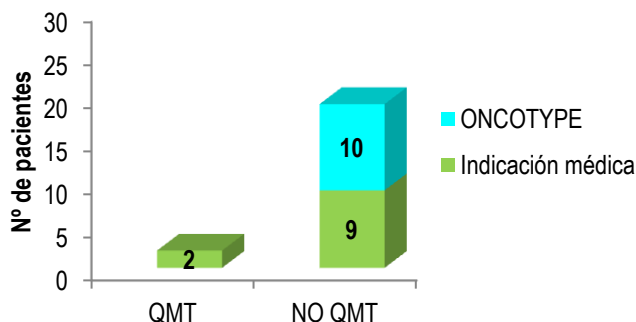


Figura 2. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-DX o por indicación médica en los casos de micrometástasis Luminales A entre los años 2016-2019.

-En los tumores subtipo Luminal B se presentan 75 casos de los cuales 44 son macrometastásicos y 31 micrometastásicos.

Macrometástasis:

De los 44 casos con macrometástasis, 26 son tratados con quimioterapia adyuvante, mientras que los casos restantes no son tratados con tratamiento sistémico, 4 de ellos debido a la realización de Oncotype-Dx con un RS menor de 25 y 14 de ellos por no ser candidatos, como se indica en la **Figura 3**.

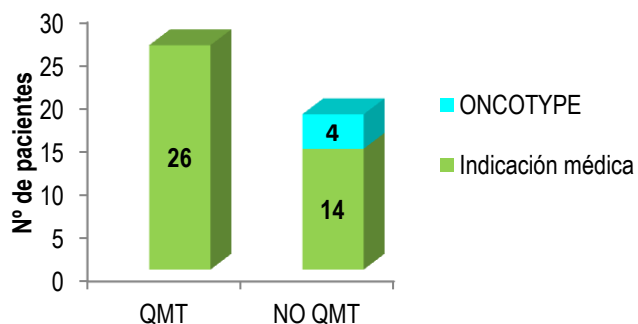


Figura 3 .Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de macrometástasis Luminales B entre los años 2016-2019.

Micrometástasis:

De los 31 casos micrometastásicos 10 son tratados con quimioterapia adyuvante, 3 de ellos por indicación médica, y los 8 restantes por presentar un RS tras la prueba Oncotype-Dx de más de 25 y otro de 24, mientras que 21 pacientes no son tratados con tratamiento sistémico adyuvante, 18 por obtener un RS menor de 25 y 26 en la prueba Oncotype-Dx y los 3 restantes por indicación médica como se indica en la **Figura 4**.

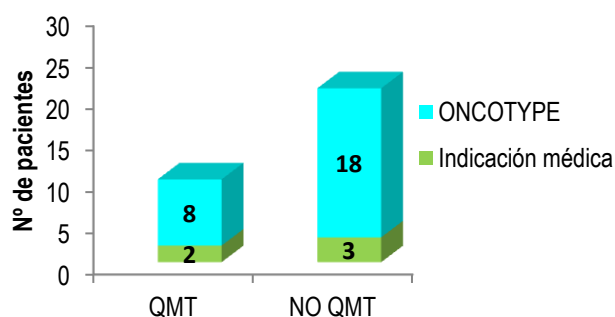


Figura 4. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de micrometástasis Luminales B entre los años 2016-2019.

Por otra parte se efectúa una subdivisión de los tumores subtipo Luminal B según presenten un $Ki-67 \leq 30\%$ y un $Ki-67 \geq 30\%$ y $\leq 60\%$.

-En los Luminales B con $Ki-67 \leq 30\%$ se incluyen 58 casos, 38 de ellos con macrometástasis y 20 con micrometástasis.

Macrometástasis:

Como se expone en la **Figura 5**, de los 38 casos con macrometástasis 21 son tratados con quimioterapia adyuvante al tratamiento y 17 no son tratados con quimioterapia, 13 de ellos por indicación médica y 4 debido a que presentan un RS menor de 25 por la prueba Oncotype-Dx.

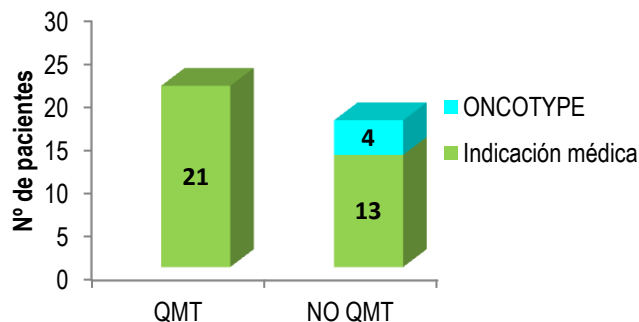


Figura 5. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de macrometástasis Luminales B con $Ki-67 \leq 30\%$ entre los años 2016-2019.

Micrometástasis:

Como se expone en la **Figura 6**, en los 20 casos de micrometástasis, 4 son tratados con quimioterapia, 3 de ellos por presentar un RS mayor de 25 por la prueba Oncotype-Dx- y 1 por indicación médica, por otra parte 16 pacientes no recibieron tratamiento sistémico adyuvante, 2 por no ser candidatos y 14 por obtener un RS menor de 25.

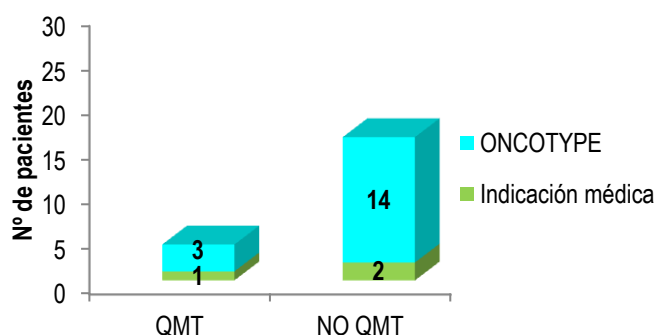


Figura 6. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de micrometástasis Luminales B con $Ki-67 \leq 30\%$ entre los años 2016-2019.

-En los tumores subtipo Luminal B con Ki67 $\geq 30\%$ y $\leq 60\%$ se presentan 17 casos, 6 de ellos macrometastásicos y 11 micrometastásicos.

Macrometástasis:

De los 6 casos de macrometástasis, 5 fueron subsidiarios de quimioterapia mientras que 1 no se trató con tratamiento adyuvante como se indica en la **Figura 7**.

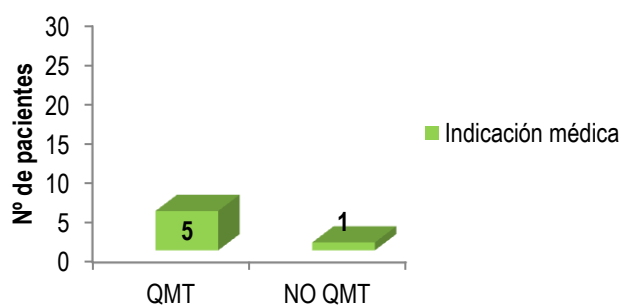


Figura 7. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de macrometástasis Luminales B con Ki-67 $\geq 30\%$ y $\leq 60\%$ entre los años 2016-2019. En estos casos no se realizó el test Oncotype-Dx.

Micrometástasis:

En los 11 casos de micrometástasis, 6 recibieron quimioterapia adyuvante, 5 por obtener un RS de 24 y mayor de 25 en la prueba Oncotype-Dx y 1 por indicación médica mientras que 5 no recibieron tratamiento quimioterápico, 4 por tener un RS menor de 25 y 1 por tener un RS de 26 como se indica en la **Figura 8**.

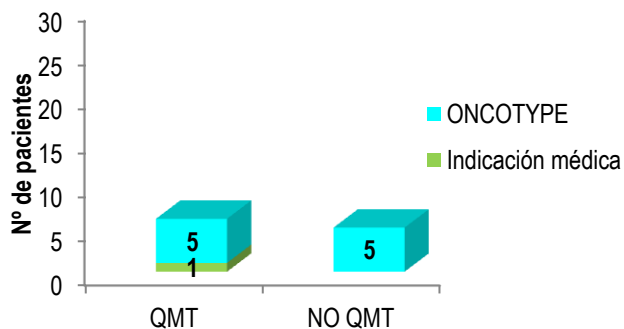


Figura 8. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de micrometástasis Luminales B con Ki67 $\geq 30\%$ y $\leq 60\%$ entre los años 2016-2019.

4.2 ANALISIS DE LOS CASOS BIENIO 2020-2021

Se realiza el análisis de los 57 casos que cumplen los criterios de inclusión en este estudio en el bienio 2020-2021.

Es en este periodo donde se cambia de tendencia en la indicación del Oncotype-Dx por acogerse el Hospital Universitario de Basurto a nuevo protocolo en el que se incluyen pacientes con afectación ganglionar metastásica al diagnóstico (1-3 ganglios), hecho excepcional en los años 2016-2019 por no ser candidatos a la realización de esta prueba.

-En cuanto al subtipo molecular Luminal A se presentan 18 casos de los cuales 11 son macrometastásicos y 7 micrometastásicos.

Macrometástasis:

Como se muestra en la **Figura 9**, de los 11 casos con macrometástasis, ninguno de ellos es tratado con quimioterapia adyuvante, 2 de ellos por indicación médica y los 9 restantes por haber obtenido un RS menor de 25 en la prueba Oncotype-DX.

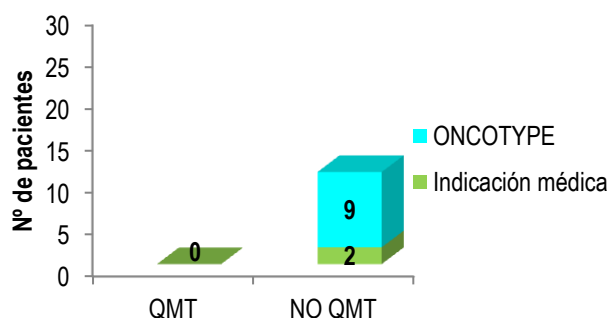


Figura 9. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de macrometástasis Luminales A en el bienio 2020-2021.

Como se muestra en la **Figura 10**, respecto a los 7 casos micrometastásicos todos ellos se les realiza la prueba Oncotype-Dx en la cual obtienen un RS menor de 25 por lo tanto ninguno es subsidiario de tratamiento sistémico.

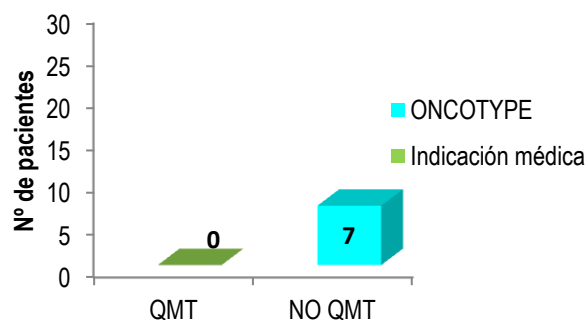


Figura 10. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de micrometástasis Luminales A en el bienio 2020-2021.

-En los tumores subtipo Luminal B se presentan 39 casos de los cuales 26 son macrometastásicos y 13 micrometastásicos.

Macrometástasis:

De los 26 casos con macrometástasis, 7 son tratados con quimioterapia adyuvante, 4 de ellos ya que al realizar la prueba Oncotype-Dx obtienen un RS mayor a 25 y 1 de ellos un RS de 21 y otro por indicación médica, por otra parte 19 no son tratados con tratamiento quimioterápico, 5 de los casos por indicación médica y 14 porque tras la realización de la prueba Oncotype obtienen un RS menor de 25 como se indica en la **Figura 11**.

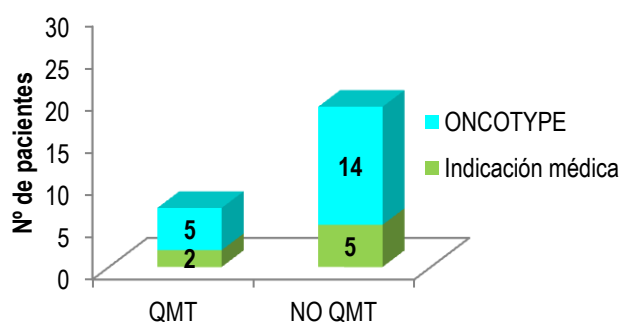


Figura 11. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-DX o por indicación médica en los casos macrometástasis Luminales B en el bienio 2020-2021.

Micrometástasis:

En los 13 casos con micrometástasis, 1 caso es tratado con quimioterapia adyuvante por haber obtenido un RS mayor de 25 en la prueba Oncotype-DX mientras que 5 no fueron candidatos a terapia sistémica y 7 la evitaron por obtener un RS menor de 25 como se indica en la **Figura 12**.

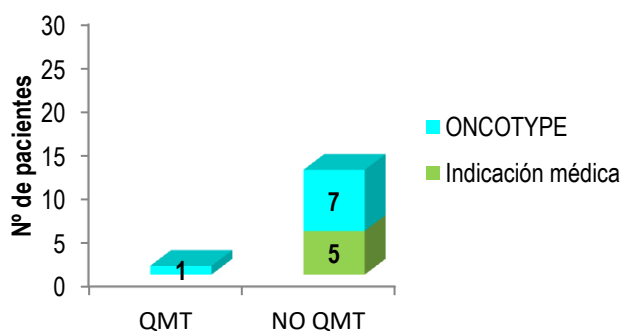


Figura 12. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-DX o por indicación médica en los casos micrometástasis Luminales B en el bienio 2020-2021.

Por otra parte al igual que en los años 2016-2019 se efectúa una subdivisión de los tumores subtipo Luminal B según presenten un Ki-67 $\leq 30\%$ y un Ki-67 $\geq 30\%$ y $\leq 60\%$ y Ki-67 $>60\%$

-En los Luminales B con Ki67 $\leq 30\%$ se incluyen 26 casos, 18 de ellos con macrometástasis y 8 con micrometástasis.

Macrometástasis:

Como se expone en la **Figura 13**, de los 18 casos con macrometástasis, 3 son tratados con quimioterapia adyuvante, 1 por obtener un RS mayor de 25 y otro por tener un RS, al restante no se le realizó la prueba Oncotype-Dx pero fue igualmente candidato a tratamiento quimioterápico por indicación médica asimismo 15 de los

pacientes no recibieron terapia sistémica adyuvante 2 por no ser candidatos y 13 porque obtuvieron un RS menor de 25.

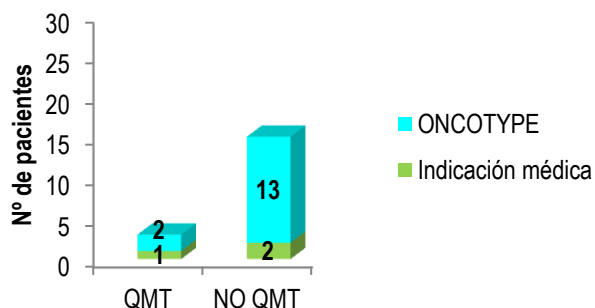


Figura 13. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de macrometástasis Luminales B con $Ki-67 \leq 30\%$ en el bienio 2020-2021.

Micrometástasis:

Como se expone en la **Figura 14**, de los casos 8 de micrometástasis ningún paciente recibió quimioterapia pues 5 de ellos obtuvieron un RS menor de 25 en la prueba Oncotype-Dx y los 3 restantes por indicación médica.

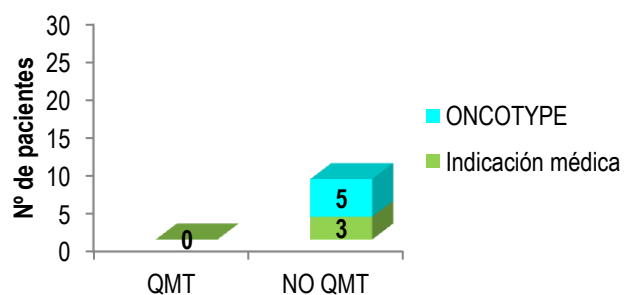


Figura 14. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de micrometástasis Luminales B con $Ki67 \leq 30\%$ en el bienio 2020-2021.

-En los tumores subtipo Luminal B con $\geq 30\%$ y $\leq 60\%$ se presentan 10 casos,6 de ellos macrometastásicos y 4 micrometástasicos.

Macrometástasis:

De los 6 casos de macrometástasis, 3 fueron subsidiarios a tratamiento quimioterápico adyuvante, 2 al obtener un RS mayor de 25 y el restante ya que tenía indicación médica, por otro lado 3 pacientes no recibieron quimioterapia adyuvante, 1 de ellos por no ser candidato y los otros 2 porque tuvieron un RS menor de 25 en la prueba Oncotype-Dx como se muestra en la **Figura 15**.

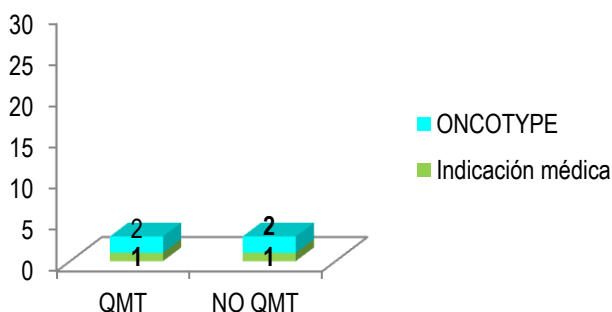


Figura 15. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos macrometástasis Luminales B con Ki-67 30% y $\leq 60\%$ en el bienio 2020-2021.

Micrometástasis:

En los 4 casos de micrometástasis, ninguno de ellos recibió tratamiento quimioterápico adyuvante, 2 de ellos por obtener un RS menor de 25 y 2 por indicación médica como se muestra en la **Figura 16**.

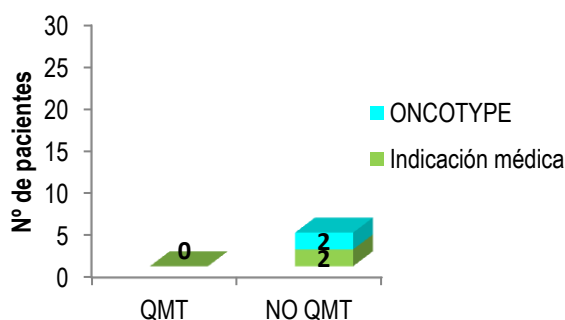


Figura 16. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de micrometástasis Luminales B con Ki-67 $\geq 30\%$ y $\leq 60\%$ en el bienio 2020-2021.

-En los tumores subtipo luminal B con Ki67 $>60\%$ se incluyen 3 casos, 2 de ellos macrometastásicos y 1 micrometastásica.

Macrometástasis:

De los 2 casos con macrometástasis ,1 es tratado con quimioterapia ya que al realizar la prueba Oncotype-Dx se obtiene un RS mayor de 25 mientras que al caso restante no se le indica el tratamiento quimioterápico como se indica en la **Figura 17**.

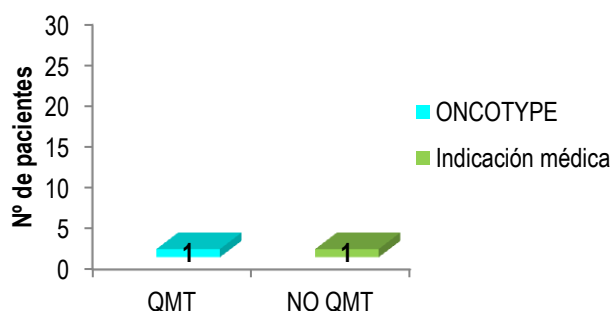


Figura 17. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de macrometástasis Luminales B con Ki-67 $\geq 60\%$ en el bienio 2020-2021.

Micrometástasis:

Por otro lado en el 1 único caso de micrometástasis se le indica tratamiento sistémico adyuvante por tener un RS mayor de 25 como se indica en la **Figura 18**.

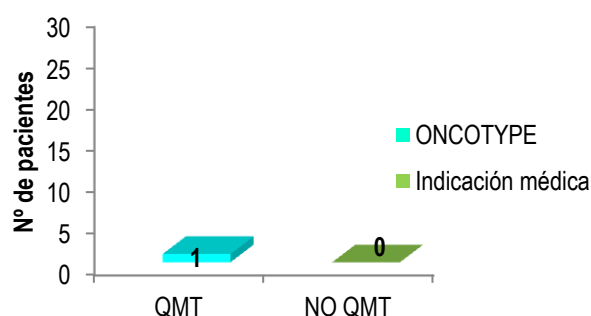


Figura 18. Número de pacientes que recibieron y no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx o por indicación médica en los casos de micrometástasis Luminales B con Ki-67 \geq 60% en el bienio 2020-2021.

4.3 IMPACTO DE LA REALIZACIÓN DE ONCOTYPE EN REDUCCIÓN DE LA INDICACIÓN QUIMIOTERÁPICA ADYUVANTE ENTRE LOS AÑOS 2016-2019 Y BIENIO 2020-2021 EN EL SUBTIPO LUMINAL A.

En el subtipo Luminal A, en los casos en los que se consideró la indicación de quimioterapia, la realización de Oncotype-Dx tuvo el siguiente impacto en la reducción de la indicación de quimioterapia adyuvante entre los años 2016 – 2019 y el bienio 2020-21 (**Figura 19**).

Macrometástasis:

En los casos con macrometástasis tras incluir el Oncotype-Dx se administró quimioterapia en un 57.14% (12/21) en los años 2016-2019 frente a un 0% (0/9) en el bienio 2020-2021, produciéndose por tanto una reducción de la administración de quimioterapia del 57.14%.

Por tanto, en la población de pacientes Luminal A con afectación macrometastásica diagnosticada en el bienio 2020-2021, la tasa de indicación de quimioterapia tras la realización de Oncotype-Dx es menor que entre los años 2016-2019 con significación estadística ($p= 0.05-0,01$).

En los años de 2016 a 2019 solo se administró tratamiento quimioterápico adyuvante a 12 pacientes de los 21 que podrían haber tenido indicación de quimioterapia sistémica adyuvante. En cambio, en el bienio 2020-2021 ningún paciente fue tratado con quimioterapia pues a 9 se les hizo el Oncotype-Dx y obtuvieron un RS menor de 25.

Micrometástasis:

En los casos de micrometástasis tras incluir el Oncotype-Dx se administró quimioterapia en un 16.7% (2/12) en los años 2016-2019 frente a un 0% (0/7) en el

bienio 2020-2021, produciéndose por tanto una reducción de la administración de quimioterapia del 16.7%.

Aunque se intuye una tendencia a la reducción de indicación de quimioterapia adyuvante, las diferencias no son estadísticamente significativas, probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

En los años 2016-2019 solo tuvieron indicación de quimioterapia adyuvante 2 pacientes de un total de 12 pacientes que habrían sido candidatos a ello. Por el contrario en el bienio 2021-2021 los 7 casos micrometastásicos fueron sometidos a la prueba Oncotype-Dx obteniendo un RS menor de 25 y evitando por tanto el tratamiento quimioterápico adyuvante.

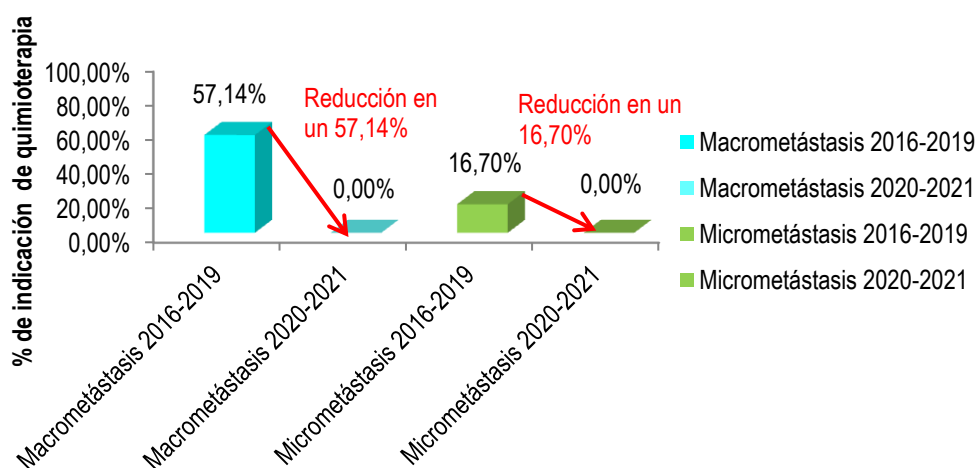


Figura 19. Porcentaje de indicación de quimioterapia en pacientes con subtipo Luminal A y macrometástasis o micrometástasis entre los años 2016-2019 y el bienio 2020-2021 tras la realización de Oncotype-Dx.

4.4 IMPACTO DE LA REALIZACIÓN DE ONCOTYPE EN LA REDUCCIÓN DE LA INDICACIÓN QUIMIOTERÁPICA ADYUVANTE ENTRE LOS AÑOS 2016-2019 Y BIENIO 2020-2021 EN EL SUBTIPO LUMINAL B.

Respecto al subtipo Luminal B, en los casos candidatos a inducción de quimioterapia adyuvante en los que se realizó Oncotype-Dx durante los años 2016 -2019 y el bienio

2020-2021 se produjo una reducción de la inducción de quimioterapia adyuvante (**Figura 20**).

Macrometástasis:

En los casos con macrometástasis se administró tratamiento sistémico adyuvante de un 86.7% (26/30) en los años 2016-2019 a un 33.3% (7/21) en el bienio 2020-2021, reduciéndose así la indicación en la administración de quimioterapia sistémica adyuvante en un 53.4%.

La población de pacientes Luminales B con afectación macrometastásica diagnosticados en el bienio 2020-2021 presentan una tasa de indicación de quimioterapia adyuvante, tras las realización de Oncotype-Dx, menor que aquellos diagnosticados entre los años 2016-2019 siendo estas diferencias estadísticamente significativas: $p < 0.01$

Esto es, de las 30 pacientes candidatos a quimioterapia sistémica entre los años 2016-2016 gracias a la prueba Oncotype-Dx, la recibieron 26. En cambio en el bienio 2020-2021 de las 21 pacientes candidatas, solamente a 7 se le administró tratamiento quimioterápico adyuvante.

Micrometástasis:

En los casos de micrometástasis se redujo de un 37 % (10/27) entre los años 2016-2019 a un 12.5% (1/8) en el bienio 2020-2021 el tratamiento quimioterápico adyuvante, por tanto la reducción total fue de un 24.5%.

Estas diferencias no son estadísticamente significativas debido al pequeño tamaño muestral.

En los años 2016-2019 de 27 candidatos a la administración de quimioterapia adyuvante solo 10 recibieron tratamiento. En el bienio 2021-2021 de 8 pacientes candidatos a quimioterapia adyuvante solo 1 recibió tratamiento.

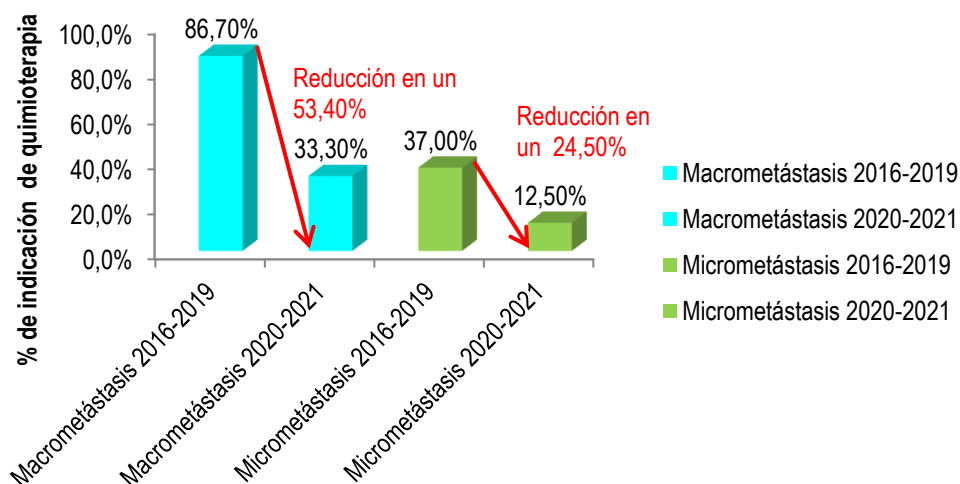


Figura 20. Porcentaje de indicación de quimioterapia en pacientes con subtipo Luminal B y macrometástasis o micrometástasis entre los años 2016-2019 y el bienio 2020-2021 tras la realización de Oncotype-Dx.

Por otra parte analizando la subdivisión de los tumores luminal B según el porcentaje de expresión de Ki-67 en las células tumorales, se obtienen los siguientes datos:

-En los Luminales B con Ki67 \leq 30% (Figura 21):

- En los casos de macrometástasis: Se redujo la indicación de quimioterapia adyuvante de un 84% (21/25) que se administraba entre los años 2016-2019 a un 18.75% (3/16) en el bienio 2020-21. Reducción total en la indicación de quimioterapia adyuvante de un 65.25%. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,01$).
- En los casos de micrometástasis: Se redujo la indicación de tratamiento sistémico adyuvante de un 22.2% (4/18) entre los años 2016-2019 a un 0% (0/5). Reducción total en la indicación de quimioterapia adyuvante de un 22.2%. Estas

diferencias no son estadísticamente significativas debido al pequeño tamaño muestral.

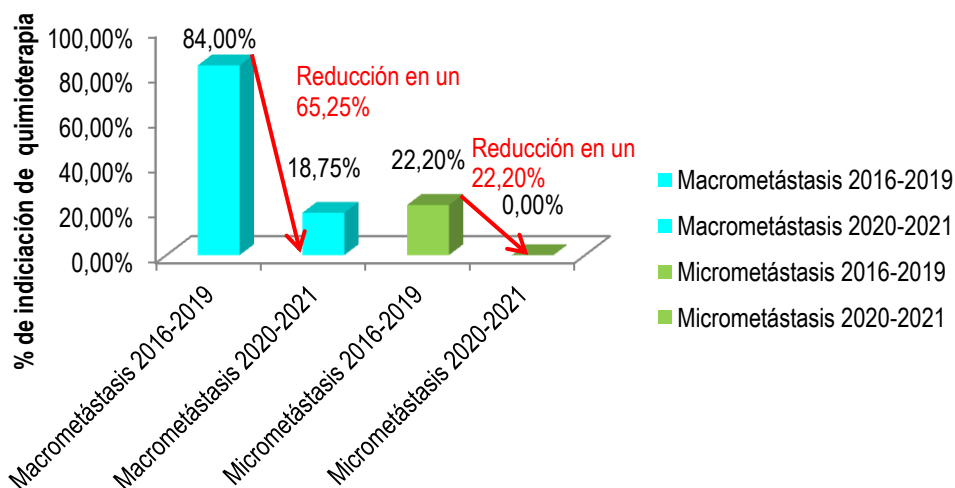


Figura 21. Porcentaje de indicación de quimioterapia en pacientes con subtipo Luminal B, Ki-67 ≤ 30% y macrometástasis o micrometástasis entre los años 2016-2019 y el bienio 2020-2021 tras la realización de Oncotype-Dx.

-En los tumores subtipo Luminal B con Ki67 ≥ 30% (Figura 22):

- En los casos de macrometástasis: de un 100% (5/5) de indicación entre los años 2016-2019 a un 66,7% (4/6) en el bienio 2020-2021. Reducción total de un 33,3% entre ambos períodos. Estas diferencias no alcanzan la significación estadística debido al pequeño tamaño muestral.
- En los casos de micrometástasis: de un 60% (6/10) de indicación entre los años 2016-2019 a un 33,3% (1/3) en el bienio 2020-2021. Reducción total de un 26,7% entre ambos períodos. Estas diferencias no alcanzan la significación estadística debido al pequeño tamaño muestral.

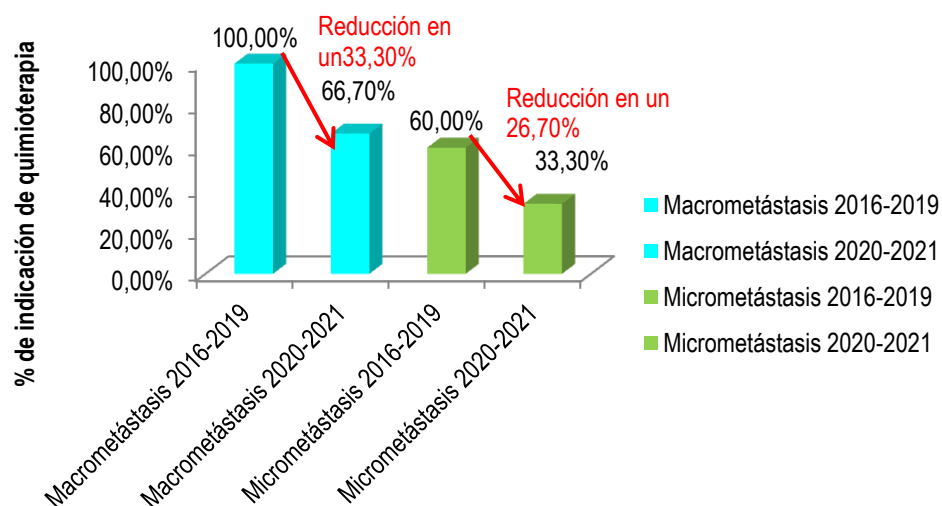


Figura 22. Porcentaje de indicación de quimioterapia en pacientes con subtipo Luminal B, Ki-67 \geq 30% y macrometástasis o micrometástasis entre los años 2016-2019 y el bienio 2020-2021 tras la realización de Oncotype-Dx.

4.5. IMPACTO DE LA REDUCCIÓN EN LA INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL TOTAL DE CASOS DIAGNOSTICADOS DEL SUBTIPO LUMINAL A.

En el subtipo Luminal A, en el total de casos diagnosticados, se reduce la indicación de quimioterapia adyuvante entre los años 2016 – 2019 y el bienio 2020-2021 (Figura23).

Macrometástasis:

En los casos con macrometástasis se administró quimioterapia en un 50% (12/24) de los pacientes entre los años 2016-2019 frente a un 0% (0/11) en el bienio 2020-21.

Es decir del total de 24 pacientes candidatas a tratamiento sistémico adyuvante, 12 lo recibieron, en cambio, en el bienio 2020-2021 de 11 candidatos a quimioterapia adyuvante ninguno de ellos finalmente la recibió.

Por tanto la reducción total en la indicación de administración de quimioterapia fue de un 50%.

En el total de casos luminales A con afectación macrometastásica diagnosticados en el bienio 2020-2021, se produce una reducción en la tasa de quimioterapia adyuvante significativamente menor que entre los años 2016-2019 ($p=0,05-0,01$)

Micrometástasis:

En los casos de micrometástasis, se administró quimioterapia en un 9.5% (2/21) entre los años 2016-2019 frente a un 0% (0/7) en el bienio 2020-21. Es decir del total de 21 pacientes candidatos a tratamiento sistémico adyuvante, únicamente 2 fueron tratados, en cambio en el bienio 2020-2021 de 7 candidatos a quimioterapia adyuvante ninguno de ellos finalmente la recibió.

Por tanto la reducción total en la indicación de administración de quimioterapia fue de 9.5%.

No se detectan diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la tasa de quimioterapia adyuvante en el total de casos luminales A diagnosticados entre el bienio 2020-2021 y los años 2016-2019.

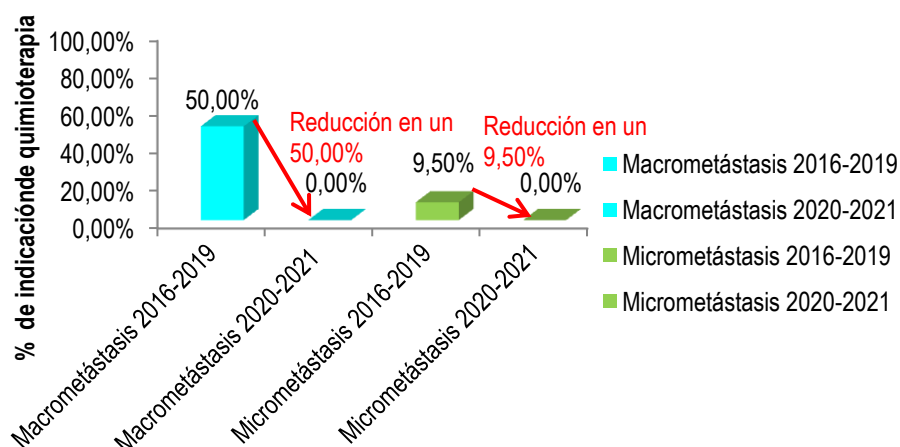


Figura 23. Porcentaje de indicación de quimioterapia en pacientes con subtipo Luminal A y macrometástasis o micrometástasis entre los años 2016-2019 y el bienio 2020-2021 en el total de casos diagnosticados.

4.6. IMPACTO DE LA REDUCCIÓN EN LA INDICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL TOTAL DE CASOS DIAGNOSTICADOS DEL SUBTIPO LUMINAL B.

En el subtipo Luminal B, en el total de casos diagnosticados, se reduce la indicación de quimioterapia adyuvante entre los años 2016 – 2019 y el bienio 2020-2021 (**Figura24**).

Macrometástasis:

En los casos con macrometástasis de un 59.1% (26/44) de los pacientes que tuvieron indicación entre los años 2016-2019 a un 29.92%(7/26) en el bienio 2020-2021

Por consiguiente, del total de 44 pacientes candidatos a tratamiento sistémico adyuvante, 26 finalmente lo recibieron, en cambio en el bienio 2020-2021 de 26 candidatos a quimioterapia adyuvante solo a 7 se le administró tratamiento sistémico.

Es decir la reducción total en la indicación de administración de quimioterapia fue de un 32.18%.

En el total de casos luminales B con afectación macrometastásica diagnosticados en el bienio 2020-2021, se produce una reducción en la tasa de indicación de quimioterapia adyuvante estadísticamente significativa en relación a al periodo 2016-2019 ($p=0,05-0,01$)

Micrometástasis:

En los casos de micrometástasis se administró quimioterapia en un 32.2% (10/31) de los pacientes entre los años 2016-2019 frente a un 7.7% (1/13) en el bienio 2020-2021. Es decir, del total de 31 pacientes candidatos a tratamiento sistémico adyuvante entre los años 2016-2019, 10 finalmente fueron tratados con quimioterapia adyuvante, en cambio, en el bienio 2020-2021 de 13 candidatos a quimioterapia adyuvante únicamente a 1 se le administró. Por tanto la reducción total en la indicación de administración de quimioterapia fue de un 24.5%.

No se observan diferencias estadísticamente significativas debido al pequeño tamaño muestral.

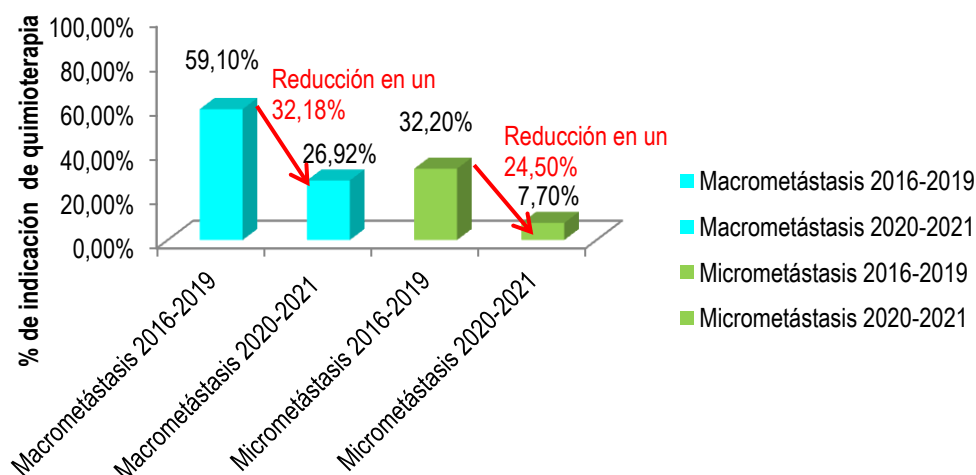


Figura 24. Porcentaje de indicación de quimioterapia en pacientes con subtipo Luminal B y macrometástasis o micrometástasis entre los años 2016-2019 y el bienio 2020-2021 en el total de casos diagnosticados.

Por otro lado, analizando la subdivisión de los tumores luminal B según el % de expresión de Ki-67 en las células tumorales, se obtienen los siguientes datos:

-En los Luminales B con Ki-67 \leq 30%(Figura 25):

- En los casos de macrometástasis: Se redujo la indicación de quimioterapia adyuvante de un 55.3% (21/38) que se administraba entre los años 2016-2019 a un 16.70% (3/18) en el bienio 2020-21. Reducción total en la indicación de quimioterapia adyuvante de un 38.6% (diferencias estadísticamente significativas con una p entre 0.05 y 0.01)
- En los casos de micrometástasis: Se redujo la indicación de tratamiento sistémico adyuvante de un 20% (4/20) entre los años 2016-2019 a un 0% (0/8). Reducción total en la indicación de quimioterapia adyuvante de un 20% (no diferencias estadísticamente significativas debido al pequeño tamaño muestral)

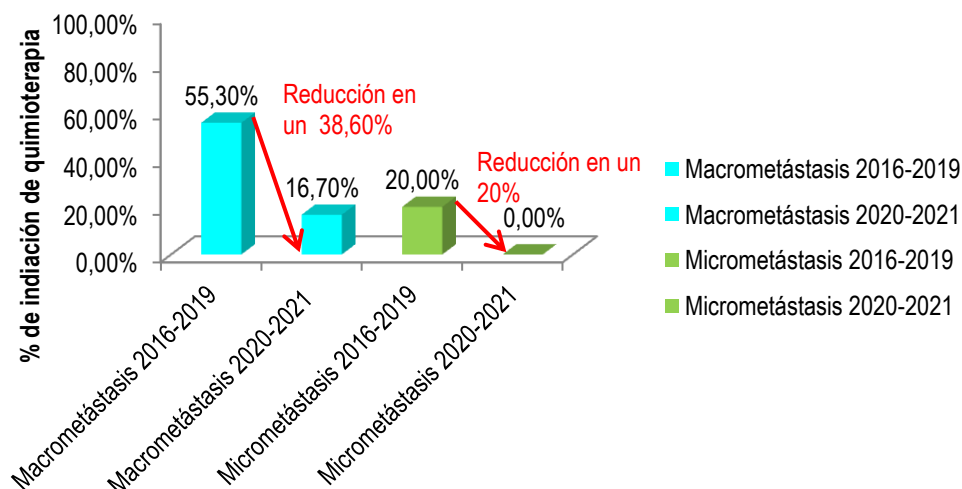


Figura 25. Porcentaje de indicación quimioterapia en pacientes con subtipo Luminal B, Ki-67 \leq 30% y macrometástasis o micrometástasis entre los años 2016-2019 y el bienio 2020-2021 en el total de casos diagnosticados.

-En los tumores subtipo Luminal B con \geq 30% (Figura 26):

- En los casos de macrometástasis: de un 83.3% (5/6) de indicación entre los años 2016-2019 a un 50% (4/8) en el bienio 2020-2021.Reducción total en la indicación de quimioterapia adyuvante de un 33.3%. No existen diferencias estadísticamente significativas debido al pequeño tamaño muestral.
- En los casos de micrometástasis: de un 54.5% (6/11) de indicación entre los años 2016-2019 a un 20% (1/5) en el bienio 2020-2021.Reducción total en la indicación de quimioterapia adyuvante de un 24,5% entre ambos períodos. No existen diferencias estadísticamente significativas debido al pequeño tamaño muestral.

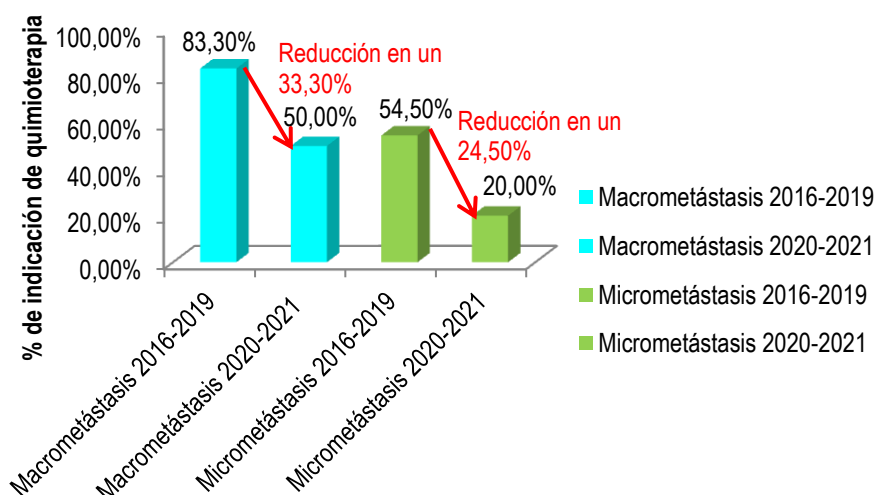


Figura 26 .Porcentaje de indicación quimioterapia en pacientes con subtipo Luminal B, Ki-67 \geq 30% y macrometástasis o micrometástasis entre los años 2016-2019 y el bienio 2020-2021 en el total de casos diagnosticados

5. DISCUSIÓN:

Clásicamente los factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento quimioterápico, como son la edad de la paciente, comorbilidades, estado hormonal (pre-postmenopausia), tamaño tumoral, afectación ganglionar, así como el perfil inmunohistoquímico del tumor, eran considerados la piedra angular en el algoritmo de decisión de indicar o no tratamiento quimioterápico adyuvante, que ofrezca beneficio a la paciente tanto en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) como de supervivencia global (SG). (4)

Aunque la afectación ganglionar axilar era considerado el principal factor pronóstico que guiaba la indicación de quimioterapia, existen muchos otros factores dependientes del tumor (perfil inmunohistoquímico) o de la paciente (edad, comorbilidades...), que independientemente de la afectación axilar, son de por sí indicadores de tratamiento quimioterápico adyuvante. (17)

En la actualidad, estos factores han quedado relegados a un segundo plano gracias a la introducción de las plataformas genéticas como el Oncotype-Dx. Además se ha

demostrado que el uso de estas plataformas podría evitar la indicación de tratamiento quimioterápico adyuvante en ciertos tumores con un perfil molecular de bajo riesgo, como son los subtipos Luminal A y B. (7)

De modo previo a la implantación de estas plataformas genéticas, el tratamiento quimioterápico adyuvante se basaba en las recomendaciones de la guía europea St Gallen (9) y de la americana NCCN. (10)

Sin embargo, posteriormente, se ha observado que la realización del test Oncotype-Dx y su puntuación de recurrencia (RS) modifica la indicación de tratamiento que plantean estas guías, reduciéndose por tanto, la administración de indicación de tratamiento quimioterápico adyuvante y evitando los sobretratamientos. De hecho, en la última actualización se incluye el empleo de plataformas genéticas en el algoritmo de decisión terapéutica. (18)

El estudio TAILORx ya demostró que tras el uso de Oncotype-Dx, un gran abanico de pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos y HER2 negativo y sin afectación ganglionar axilar, no se benefician del tratamiento quimioterápico adyuvante.

Por otro lado, el ensayo RxPONDER ha confirmado que tras el empleo de la plataforma Oncotype-Dx y evaluar el RS, un alto porcentaje de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo y HER2 negativo con afectación axilar macrometastásica (1-3 ganglios) tratadas con quimioterapia de manera sistemática, no se benefician del tratamiento quimioterápico adyuvante, en comparación con hormonoterapia aislada.

Nuestra población a estudio, está compuesta por mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama subtipo luminal y afectación ganglionar axilar al diagnóstico macrometastásica y micrometastásica (1-3 ganglios).

Se ha realizado una subdivisión de esta en dos brazos, el primero engloba las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en los años 2016-2019 (n:120) mientras que el segundo aquellas diagnosticadas en el bienio 2020-2021 (n:57).

Respecto a las características analizadas en nuestra población se observa que existe un mayor número de casos diagnosticados subtipo luminal B (64,4%), la mayoría

con Ki-67 $\leq 30\%$ (47,5%) y que predomina el estadio pT1c (44,6%) y la afectación macrometastásica (pN1a).

Respecto al carcinoma de mama subtipo luminal A, en los años 2016-2019 se observa que en los casos con macrometástasis el número de pacientes al que se le indica quimioterapia y al que no se le trata con ella es similar, aunque el número de pacientes tratados sería mayor si no se hubiese realizado el Oncotype-Dx.

En el caso de micrometástasis, el número de pacientes sometidas a tratamiento quimioterápico adyuvante es menor puesto que ya existía la indicación para la realización de Oncotype-Dx en la Unidad Funcional de mama del Hospital universitario de Basurto, si bien no de manera rutinaria, y por tanto se evitó que casi la totalidad de pacientes con afectación micrometastásica recibieran tratamiento quimioterápico adyuvante.

Por el contrario en el bienio 2020-2021 se puede ver que ningún paciente con cáncer luminal A tanto macrometastásico como micrometastásico es sometido a tratamiento quimioterápico adyuvante. Este hecho se podría explicar ya que en este período el Hospital de Basurto se acoge al nuevo protocolo donde se indica la realización de Oncotype-Dx en pacientes postmenopáusicas con macrometástasis (1-3 ganglios).

Si se compara la indicación de tratamiento quimioterápico en el subtipo luminal A macrometastásico, en ambos periodos, se advierte una notable reducción en la indicación de un 57,14% entre los años 2016-2019 y el bienio 2020-2021 tras la realización de Oncotype-Dx, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,05-0,01$).

En cambio, en los casos luminales A micrometastásicos, no se alcanza una reducción en la indicación de quimioterapia estadísticamente significativa entre ambos períodos, aunque sí, una menor tendencia a indicar tratamiento quimioterápico adyuvante en el último bienio. Esto podría explicarse por un escaso tamaño muestral además de por qué en los años 2016-2019 ya existía indicación para la realización de Oncotype-Dx en los casos de micrometástasis (aunque no se indicaba en todos los casos).

Por tanto se puede afirmar que la reducción en la indicación de tratamiento quimioterápico de un 50% en el total de casos luminal A macrometastásicos

diagnosticados, es estadísticamente significativa ($p=0,05-0,01$), no así en los micrometastásicos.

Albain KS. et al, describen un resultado similar, en el que las mujeres postmenopáusicas con tumores subtipo Luminal A considerados en su mayoría de bajo riesgo y afectación axilar al diagnóstico no muestran beneficio en la administración de tratamiento quimioterápico adyuvante. (19)

En el carcinoma de mama subtipo luminal B en los años 2016-2019 se observa un mayor número de pacientes con macrometástasis respecto al subtipo luminal A.

En los casos con afectación macrometastásica, el número de pacientes al que se le indica tratamiento con quimioterapia es también mayor respecto al subtipo luminal A, aunque el número tratado sería todavía superior si no se hubiese realizado el Oncotype-Dx.

En el caso de micrometástasis, el número de pacientes tratados con tratamiento quimioterápico adyuvante sigue siendo mayor que en el subtipo luminal A pero menor que en los pacientes con cáncer macrometastásico, puesto que en algunos pacientes se realiza el test Oncotype-Dx obteniendo un RS menor de 25.

Por el contrario, en el bienio 2020-2021, se objetiva una reducción en el número de pacientes tanto macrometastásicas como micrometastásicas a los que se somete a tratamiento quimioterápico. La diferencia es más acusada en los casos de macrometástasis. Su justificación reside en la inclusión de indicación de Oncotype-Dx en esta población en el bienio 2020-2021.

Este hecho se podría explicar ya que en este período el Hospital de Basurto se acoge al nuevo protocolo donde se indica la realización de Oncotype-Dx en pacientes con macrometástasis.

Si se compara la indicación de tratamiento quimioterápico en el subtipo luminal B macrometastásico, en ambos periodos, se advierte una notable reducción en la indicación de un 53,4% entre los años 2016-2019 y el bienio 2020-2021 tras la realización de Oncotype-Dx, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,05-0,01$).

En cambio, en los casos luminales B micrometastásicos no se alcanza una reducción en la indicación de quimioterapia estadísticamente significativa entre ambos períodos.

Al igual que sucedía en los casos luminales A, que no se alcance la significación estadística podría explicarse por un reducido tamaño muestral y por la existencia previa de indicación de Oncotype-Dx.

Únicamente se puede afirmar que la reducción en la indicación de tratamiento quimioterápico de un 32,18% en el total de casos luminal B macrometastásicos diagnosticados es estadísticamente significativa ($p=0,05-0,01$), no así en los micrometastásicos.

Haciendo una descripción de los datos obtenidos tras la división de los tumores subtipos luminal B según el porcentaje de expresión de Ki-67 en las células tumorales, se expone que:

En los Luminales B con $Ki-67 \leq 30\%$:

Entre los años 2016-2019 los casos luminales B con $Ki-67 \leq 30\%$ representan la mayoría de luminales B y el número de pacientes con macrometástasis que reciben y no reciben tratamiento quimioterápico adyuvante es similar. Por el contrario, más de la mitad de los casos micrometastásicos no reciben quimioterapia adyuvante puesto que obtienen un RS en el test Oncotype-Dx menor de 25.

En el bienio 2020-2021 también predominan los tumores luminales B con $Ki67 \leq 30\%$, no obstante, en este periodo ya se incluye la realización de Oncotype-Dx y casi la totalidad de pacientes con macrometástasis no reciben tratamiento adyuvante, siendo subsidiarios aquellos con un RS mayor de 25. Por otro lado, los pacientes micrometastásicos no reciben tratamiento quimioterápico adyuvante puesto que presentan un RS menor de 25.

Por tanto en los luminales B con $Ki-67 \leq 30\%$ macrometastásicos se objetiva una reducción de quimioterapia en un 65,25% tras el uso de Oncotype-Dx entre ambos períodos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,01$). Además, la reducción de la indicación de tratamiento quimioterápico en el total de casos fue de un 38,6% la cual también es estadísticamente significativa.

Por el contrario, no se alcanzaron valores estadísticos significativos en los casos micrometastásicos.

En el resto de subtipos luminales B con $Ki-67 \geq 30\%$ y $\leq 60\%$ y $Ki67 \geq 60\%$ no se encontraron valores estadísticamente significativos respecto a la reducción en la indicación de quimioterapia tras Oncotype-Dx.

A pesar de ello, si se aumentara el número muestral, se podría concluir que en algunos de los casos con Ki-67 alto se podría evitar el tratamiento quimioterápico adyuvante tras la realización de Oncotype-Dx, en contraposición con las indicaciones de tratamiento de las guías St. Gallen y NCCN.

Como se ha comentado anteriormente, antes de la inclusión del Oncotype-Dx en las guías de decisión clínica, muchas más pacientes de nuestro estudio se veían sometidas a tratamiento quimioterápico, sin embargo; gracias al uso del RS como guía para la decisión del tratamiento, este número ha disminuido considerablemente. Todo ello no solo influye en la reducción del gasto sanitario sino también en una mejora de la calidad de vida de las pacientes al evitar sobretamientos y sus consecuencias.

Loncaster J. et al en un estudio con una muestra de 201 pacientes, encuentran una reducción de 60,3% de indicación de quimioterapia en pacientes con afectación ganglionar negativa, y un 69,2% en aquellos con afectación ganglionar postmenopáusicas. (20) En otro estudio, también se ha visto una reducción del 38% de personas a las que se les trata con quimioterapia. (21) Lux MP. et al. en su estudio compararon el impacto económico de 4 tests genómicos: Oncotype DX, Mammprint, Prosigna y Endopredict. Oncotype DX fue la única plataforma genética con ahorros sustanciales de costes. (22)

Tras la información obtenida al analizar los datos de nuestra muestra se puede afirmar que tal y como evidencia el estudio RxPONDER (14) basado en los hallazgos del ensayo TAILORx (12), las mujeres postmenopáusicas con afectación ganglionar (1-3 ganglios) con un $RS \leq 25$ no se benefician del tratamiento quimioterápico adyuvante, suponiendo además el empleo de Oncotype-Dx una inversión que ahorra coste en esta población.

Para conocer la ganancia en supervivencia libre de enfermedad aportada por el Recurrence Score (RS) se requiere seguimiento a largo plazo y una prolongación de esta línea de investigación.

6. CONCLUSIONES:

La incorporación de Oncotype-Dx en el algoritmo de decisión de realizar tratamiento quimioterápico adyuvante, en las pacientes postmenopáusicas con carcinoma de mama luminal y afectación ganglionar de entre uno y tres ganglios, ha supuesto una reducción notable en su indicación entre los dos periodos estudiados.

En pacientes diagnosticadas de tumores con afectación ganglionar macrometastásica (mayor de 2 mm) con subtipo molecular luminal A ha supuesto una reducción entre los dos periodos de estudio de un 57.14% y en el caso de tumores luminal B de un 53,4%. Dentro de este subtipo molecular, las pacientes que más se benefician son aquellas con un Ki-67 $\leq 30\%$, con una tasa de reducción entre los dos periodos de un 65,25%.

En pacientes diagnosticadas de tumores con afectación ganglionar micrometastásica (tamaño entre 0,2 y 2 mm), la tasa de reducción de tratamiento quimioterápico ha sido menor entre las dos poblaciones a estudio. En las pacientes con subtipo molecular luminal A ha supuesto una reducción entre los dos periodos de un 16,7% y en el caso de tumores luminal B de un 24,5%. Dentro de este subtipo molecular, las pacientes que más se benefician son aquellas con un Ki-67 mayor de 30 %, con una tasa de reducción entre los dos periodos de un 26,7 %.

En los casos con afectación ganglionar macrometastásica, la reducción de indicación de tratamiento quimioterápico presenta significación estadística. En casos de afectación micrometastásica no se detecta significación estadística (probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra), aunque si una tendencia a reducir su indicación.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Seom.org [Internet].Madrid; 2022 [consulta, 09/03/2022].Las cifras del cáncer 2021 Disponible en:
https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
2. Aecc.es [Internet]. Madrid; 2022 [consulta, 09/03/2022]. Informe dinámico:Cáncer de mama 2021 Disponible en:
<https://observatorio.contraelcancer.es/informes/informe-dinamico-cancer-de-mama>.
3. Fragomeni SM,Sciallis A,Jeruss JC. Molecular subtypes and local-regional control of breast cáncer.Surg Oncol Clin N Am.2018;27(1):95-120.
4. Sespm.es [Internet]. Valencia; 2019 [consulta, 09/03/2022]. Manual de práctica clínica en senología 2019.Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama Disponible en: <https://www.sespm.es/wp-content/uploads/2020/02/MANUAL-SESPM-2019-web-protegido.pdf>
5. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a prognostic biomarker in Invasive breast cáncer. Cancers (Basel). 2021; 13(17):4455.
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406(6797):747–52.
7. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow MM.Overview of breast cáncer therapy.PET Clin.2018; 13(3):339-359.
8. Cardoso F , Kyriakides S, Ohno S , Penault-Llorca F, Poortmans, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol.2019;30(8):1194-1220
9. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B , Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol. 2021;32(10): 1216-1235.
10. Gradishar, WJ, Anderson BO , Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(4):452-478.

11. Toziano M, Bianchi F, Ramilo T, Engel M, Habich D, García Balcarce T, Castaño R. Influencia del score de recurrencia Oncotype Dx en la decisión de tratamiento adyuvante del cáncer de mama. *Rev. argent. mastología*. 2018; 36(133):79-88.
12. Sparano JA, Robert JM. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-121.
13. Williams AD, Reyes SA, Arlow RL, et al. Is age trumping genetic profiling in clinical practice? Relationship of chemotherapy recommendation and Oncotype DX recurrence score in patients aged < 50 years versus \geq 50 years, and trends over time. *Ann Oncol*. 2018;25(10):2875-2883.
14. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2336-2347.
15. Wang SY, Dang W, Richman, I, Mougalian, SS, Evans SB, et al. Cost-effectiveness analyses of the 21-gene assay in breast cancer: systematic review and critical appraisal. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1619.
16. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-99.
17. Jasem J, Fisher CM, Amini A, Shagisultanova E, Rabinovitch R, Borges VF, et al. The 21-gene recurrence score assay for node-positive, early-stage breast cancer and impact of RxPONDER trial on chemotherapy decision-making: have clinicians already decided?. *J Natl Compr Canc Net*. 2017;15(4): 494-503.
18. Oncotypeiq.com [Internet]. Estados Unidos; 2022 [consulta, 10/03/2022]. ¿Qué es el test Oncotype y qué lo hace diferencialmente único? Disponible en: <https://www.oncotypeiq.com/es-ES/cancer-de-mama/profesional-sanitario/oncotype-dx-breast-recurrence-score/que-es-el-test>.
19. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast

cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:55-65.

20. Loncaster J, Armstrong A, Howell S, Wilson G, Welch R, Chittalia A, Valentine WJ, Bundred NJ. Impact of Oncotype DX breast Recurrence Score testing adjuvant chemotherapy use in early breast cancer: Real world experience in Greater Manchester, UK. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(5):931-937.
21. Chin-Lenn L, De Boer RH, Segelov E, Marx GM, Hughes TM, McCarthy NJ. The impact and indications for Oncotype DX on adjuvant treatment recommendations when third-party funding is unavailable. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018;14(6):410-416.
22. Lux MP, Nabieva N, Hildebrandt T, Rebscher H, Kümmel S, Blohmer JU, SchrauderMG. Budget impact analysis of gene expression tests to aid therapy decisions for breast cancer patients in Germany. *Breast.* 2018;37:89-98.

ANEXO:



DE: SECRETARÍA. CEI HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTOA:

Dr. JULIO ANGEL MORENO

HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO
OSI BILBAO BASURTO.
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Bilbao 21 de abril de 2022

Estimado Dr. MORENO,

Le comunicamos que en la reunión del Comité Ético de Investigación (CEI) celebrada el día 20 de abril de 2022, analizada la documentación presentada y vistas las respuestas a las aclaraciones solicitadas, ha sido aprobado para su realización en la OSI BILBAO BASURTO el TRABAJO DE FIN DE GRADO que Ud. dirige y titulado:

CARCINOMA DE MAMA POSTMENOPÁUSICO SUBITPO LUMINALCON
AFECTACIÓN GANGLIONAL AXILAR.

¿SE PUEDE EVITAR EL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO ADYUVANTE?.

ANALISIS DE NUESTRA POBLACIÓN

Código interno (59.22 CEIHUB)

INFORME FAVORABLE

INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. JULIO ANGEL MORENO tutelando a:
MARTA MORENO

HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO. OSI BILBAO BASURTO

SERVICIO GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

