

REGISTRO IBÉRICO DE RECAÍDS LOCALES DESPUÉS DE UNA CIRURGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA - AECIMA

**PROTOCOLO DE ESTUDIO**

**ReLoCC**

**Recaídas Locales después de una Cirugía Conservadora de mama**

El proyecto **ReLoCC** es un ensayo coorte prospectivo, multicéntrico, de fase 4 para registrar casos de recurrencia local después de una cirugía conservadora de mama en centros dedicados al tratamiento de la patología del cáncer de mama en España y en Portugal.

Versión 1.0

06.08.2021

REGISTRO IBÉRICO – AECIMA

**ReLoCC - Recaídas Locales después de una Cirugía Conservadora de mama**

**Índice** Páginas

1. Resumen 4
2. ReLoCC 5
3. Objetivos 6
4. Protocolo 7
	1. centros e investigadores 7
	2. diseño del estudio 7
	3. población de estudio 8
	4. recopilación de datos 8
	5. estimados 8
	6. consentimiento 8
	7. evaluación del resultado estético 9
5. Variables a recolectar 9
6. Riesgos y beneficios 10
7. Análisis estadístico 10
8. Confidencialidad y protección de datos 10
9. Autoría 10
10. Bibliografía 11

REGISTRO IBÉRICO – AECIMA

**Recaídas Locales después de una Cirugía Conservadora de mama - ReLoCC**

Líderes del estudio:

|  |  |
| --- | --- |
| Centro Coordinador de Estudio | Centro de Mama do Centro Hospitalar e Universitário de São João |
|  | **Director** – Prof. Doutor José Luis FougoAlameda Prof. Hernâni Monteiro, Porto, PortugalEmail: centrodemama@chsj.min-saude.pt |
| Investigador Principal | Diana Gonçalves, MD |
|  | **Centro de Mama** do Centro Hospitalar e Universitário de São JoãoAlameda Prof. Hernâni Monteiro, Porto, PortugalEmail: diana.goncalves@chsj.min-saude.ptTlm: +351 913017481 |
| Administrador de Datos Clínicos | Bárbara Peleteiro |
|  | **Centro de Mama** do Centro Hospitalar e Universitário de São JoãoAlameda Prof. Hernâni Monteiro, Porto, PortugalEmail: Barbara.peleteiro@chsj.min-saude.pt |

Abreviaturas

**AECIMA** - Asociacón Española de Cirujanos de la Mama

**CC** – cirurgía conservadora

**IP** - Investigador Principal

**IPC** - Investigador Principal Central

**IPL** - Investigador Principal Local

**PBR** - *Partial Breast Irradiation* - radioterapia adyuvante parcial de mama

**ReLoCC** - Recaídas Locales después de una Cirugía Conservadora de mama

**RT** - radioterapia

**RTIO** – radioterapia intraoperatoria

**WBR** - *Whole Breast Radiotherapy* - RT adyuvante completa en la mama

**1. Resumen**

El cáncer de mama es un grave problema de salud pública con un marcado impacto social, económico y cultural. El riesgo individual de que una mujer desarrolle cáncer de mama durante su vida se estima en 12% (aproximadamente 1 de cada 8 mujeres).I

La combinación de una alta incidencia y un pronóstico favorable hace que el cáncer de mama sea una enfermedad de cáncer muy prevalente.II Sin embargo, de la mayor incidencia de este cáncer en las últimas décadas, es evidente la estabilidad o incluso la disminución de la mortalidad, debido a la mejora del tratamiento multidisciplinar en unidades de mama especializadas y certificadas. La elevada heterogeneidad del cáncer de mama, debida a los subtipos de la enfermedad y a los diferentes comportamientos biológicos, hace que la decisión terapéutica sea un reto, ya que puede implicar el uso de diferentes tratamientos adyuvantes. Así, el cáncer de mama es pionero en la medicina personalizada, utilizando actualmente marcadores clínicos y patológicos (extensión de la enfermedad, perfil molecular y tratamientos adyuvantes previos) para una decisión terapéutica individualizada y la consiguiente mejora del pronóstico.III El tratamiento de pacientes con cáncer de mama es multidisciplinario. Combina modalidades terapéuticas locorregionales como la cirugía y la radioterapia con modalidades sistémicas como la quimioterapia, la terapia hormonal y la terapia biológica / inmunológica.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha evolucionado en los últimos años.IV En la década de 1970, se realizaron ensayos clínicos prospectivos que comparaban la mastectomía con la cirugía conservadora (CC) seguida de radioterapia (RT).V Estos ensayos mostraron una supervivencia a largo plazo y un intervalo libre de enfermedad equivalentes entre estas dos opciones quirúrgicas. La cirugía de mama conservadora se ha convertido así en el tratamiento estándar para pacientes con carcinoma de mama temprano.

La tumorectomía es la resección de la lesión tumoral con márgenes libres de enfermedad.VI La mayoría de los pacientes en estadio I y II son candidatos para cirugía conservadora. La obtención de márgenes de resección tumoral libres de enfermedad reduce el riesgo de recurrencia local.

La cirugía conservadora está indicada cuando la proporción de volumen mamario / tamaño tumoral permite la resección quirúrgica con una estética satisfactoria, siguiendo los principios básicos de la cirugía oncológica.

El impacto de la RT adyuvante en el tratamiento conservador del cáncer de mama está bien establecido y universalmente aceptado después de que varios ensayos aleatorios prospectivos (que comparan la cirugía conservadora sola con la cirugía conservadora seguida de radioterapia) han mostrado una reducción significativa en la tasa de recaída local en el grupo irradiado. V, VII

Aproximadamente del 10 al 20% de las pacientes con cáncer de mama en estadio I-III experimentarán recurrencia locorregional sola o en un contexto de recurrencia de la enfermedad en los próximos 10 años después de la terapia quirúrgica.VIII Por lo tanto, dado que la recidiva locorregional es un factor independiente en el pronóstico de la mortalidadIX, X, su detección temprana es de suma importancia.

La mayoría de las recurrencias locales ocurren de forma aislada, y en pequeña medida dentro de un contexto de enfermedad metastásica o, después de un corto intervalo, seguido de metástasis a distancia, y la detección temprana es más útil. La recidiva local implica la confirmación histológica de un tumor en la mama tratada y, cuando aparece en los primeros 2 años, presenta un peor resultado global. Suele localizarse hasta 3-5cm del lecho tumoral y es más frecuente en el cuadrante "original" de la cirugía conservadora o de la cicatriz de la mastectomía (60-95%).XI

Entre los factores de riesgo se encuentran la edad del paciente, su estilo de vida, las características biológicas del tumor y el tratamiento previo.

La actitud terapéutica local hacia la recurrencia local sigue siendo controvertida, desde una nueva tumorectomía (una nueva cirugía conservadora en casos seleccionadosXII) con o sin re-irradiación mamaria, hasta la totalización de la mastectomía, con o sin reconstrucción inmediata. XIII La práctica varía según la institución, la edad del paciente, el tratamiento previo con radioterapia, la tolerancia de los tejidos a la irradiación y otras circunstancias.

La información científica publicada es actualmente limitada, por lo que este estudio está justificado. Así, este registro prospectivo permitirá evaluar y caracterizar a la población de pacientes diagnosticadas de recidiva local tras cirugía conservadora, evaluando los factores de riesgo de recidiva local, el tratamiento local aplicado, la morbilidad de los tratamientos y la supervivencia.

La comparación de los resultados obtenidos permitirá optimizar el tratamiento, haciéndolo cada vez más personalizado.

2. ReLoCC

El proyecto **ReLoCC** es un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, de fase 4 para registrar casos de recurrencia local después de una cirugía conservadora de mama en centros dedicados al tratamiento de la patología del cáncer de mama en España y en Portugal.

3. Objetivos do estudio

**Objetivo principal** – caracterización del tratamiento local después de la recaída local del carcinoma de mama tratado con cirugía conservadora y radioterapia:

1. Tipo de cirugía aplicada al tratamiento de la recurrencia
	1. Cirugía conservadora simple / oncoplástica tipo 1
	2. Cirugía conservadora compleja / oncoplástica tipo 2
	3. Mastectomía totalizada sin reconstrucción inmediata
	4. Totalización de mastectomía con reconstrucción inmediata
		1. Reconstrucción autóloga
		2. Reconstrucción heteróloga
2. Tipo de radioterapia para la recaída
	1. RT total de mama
	2. RT partial de mama parcial
		1. ABPI
		2. Braquiterapia
		3. RT IO
	3. Ninguno

**Objetivos secundarios:**

1. Determinación de los factores de riesgo de recaída local.
2. Determinación del tiempo hasta la recurrencia local.
3. Comparación de características invasivas primarias versus recurrentes
4. Comparación de características biológicas primarias versus recurrentes
5. Identificación de marcadores de riesgo de recaída.
6. Predicción de factores de predicción, predicción y respuesta
7. Determinación de la morbilidad quirúrgica del tratamiento de recaídas.
8. Determinación de la morbilidad asociada a RT para el tratamiento de recaídas
9. Evaluación del resultado estético antes y después del tratamiento de recaídas.
10. Evaluación de satisfacción del paciente
11. Supervivencia global
12. Supervivencia libre de enfermedad
13. Supervivencia local sin recaídas
14. Determinación de las tasas de tratamiento sistémico primario (dirigido a la recaída local
15. Determinación de la frecuencia del tratamiento sistémico exclusivo

El proyecto **ReLoCC** se basa en los supuestos que:

a. Se creará una plataforma informática basada en el sitio web www.aecima.com, que incluirá una base de datos que deberá completar cada Centro participante;

b. AECIMA designará un investigador principal (IP) que coordinará todo el ensayo clínico;

c. Cada centro participante registra sus propios pacientes;

d. Cada centro participante designará un investigador principal local (IPL), que será el interlocutor con AECIMA y el IP;

e. No se permite compartir datos con terceros;

f. Cada informe de caso se registrará de forma anónima y encriptada;

g. La base de datos será administrada y trabajada por un administrador de datos clínicos (Data Manager);

h. Los resultados del ensayo se presentarán en congresos y reuniones científicas, y se publicarán en revistas científicas, de conformidad con los principios de la coautoría, incluida la coautoría de al menos el PI designado por cada centro participante, siempre que el centro incluya por lo menos 5% de la muestra total.

i. Los Centros participantes serán dueños de sus datos.

1. j. Cada Centro participante y su IP son responsables de la recopilación y el registro correctos de los datos, y solo tendrán acceso a los datos de su Centro (excepto el IP y el DM que tendrán acceso a datos globales).

4.PROTOCOLO

4.1 Centros e Investigadores

Los investigadores que participarán en este proyecto serán: cirujanos, ginecólogos o radioncólogos cuya práctica se desarrolla en centros especializados para el tratamiento del cáncer de mama.

Cada investigador tendrá que presentar el proyecto al Comité de Ética local para su aprobación antes de enviar cualquier registro.

Cada investigador debe obtener el consentimiento por escrito de los pacientes.

Se realizará una evaluación anual, con registro en la base de datos.

Los resultados provisionales obtenidos pueden presentarse en reuniones científicas.

Todas las presentaciones públicas de resultados se referirán a los Centros Participantes y al IPL (como coautores), así como la proporción relativa de participación de cada Centro.

**4.2 Diseño del estudio**

El proyecto ReLoCC es un estudio de cohorte prospectivo, observacional, multicéntrico, no aleatorio (Fase IV). Los datos serán ingresados en una base de datos por los investigadores de cada centro de forma prospectiva.

 La estrategia terapéutica descrita por cada Centro no se verá alterada ni afectada.

Los pacientes reclutados serán seguidos durante **5 años.**

**4.3 Población estudiada**

**Criterios de inclusión**

1. Género femenino
2. Edad> 18 años
3. Pacientes sometidos a cirugía conservadora de mama para tratamiento de un carcinoma da mama invasor o no-invasor (*in situ*):

a) y radioterapia adyuvante en la mama: total (WBR) o parcial (PBI)

b) sin radioterapia adyuvante en la mama

4. Diagnóstico histológico reciente de carcinoma de mama homolateral, invasivo o no invasivo (in situ)

**Criterios de exclusión**

1. Género masculino

2. Edad <18 años

3. Estadio 4 en el diagnóstico

4. Pacientes operados fuera de los Centros participantes y para los que no es posible obtener información sobre el tratamiento primario

5. Antecedentes personales de otros tumores malignos invasivos primarios (excepto carcinomas de piel no melanoma)

6. Pacientes ya tratados por otra recurrencia local de carcinoma de mama

7. Falta de seguimiento clínico y registros en el proceso clínico.

**4.4 Tiempo de estudio**

Fase de inclusión: **2 años** (a partir de 01-10-2021).

Fase de seguimiento: mínimo de **5 años** para cada paciente.

**4.5 Estimaciones de participación:**

Centros participantes: ± 150 centros

Número de casos: ± 2.500 casos / año 🡪 ± 5.000 casos

**4.6 Consentimientos**

El protocolo de estudio deberá ser presentado y aprobado por el Comité de Ética de cada Centro participante.

El protocolo deberá proporcionarse a todos los investigadores del Centro participantes.

Completar el formulario **obligatorio** por cada Centro participante (Investigador / Paciente): consentimiento para estudiar participación, con información adjunta.

**4.7 Evaluación del resultado estético**

Se debe tomar una foto del paciente participante en el estudio (foto del tronco, sin visualización del rostro del paciente que incluye el forúnculo esternal y el ombligo). *Timing:*

1- antes de cualquier tratamiento de recurrencia;

2- antes del inicio de la RT (2-4 semanas después de la cirugía);

3- a los 6 meses después de finalizar los tratamientos de RT;

4- al 2º año de FUP (excluir pacientes que se someterán a una reintervención por recidiva después del tratamiento de recidiva local).

Si no se ha realizado RT adyuvante para el tratamiento del tumor recidivante, solo se tomarán 3 fotografías: antes de iniciar el tratamiento, 2 a 4 semanas después de la operación y en el 2º año de FUP.

Cada paciente debe ser evaluado en el primer año de 6/6 meses y al menos una vez al año posteriormente.

El IP no necesita tener acceso a las fotos de los pacientes de cada Centro participante, sino únicamente a la valoración final del resultado estético realizada por el IPL y / o su Equipo.

5. Variables a reunir

1. edad
2. datos demográficos (género, antecedentes personales y familiares, pruebas de detección)
3. características básicas del tumor primario (presentación inicial, topografía, tamaño y configuración de la lesión tumoral)
4. estadificación local preoperatoria (medios complementarios de diagnóstico)
5. Clasificación TNM antes y después del tratamiento
6. Ganglio centinela / estadificación ganglionar
7. técnica quirúrgica
8. estudio de imagen intraoperatório
9. volumen de resección / peso de la muestra quirúrgica
10. terapias complementarias (duración, ciclos, dosis y efectos adversos)
11. tipo y grado histológico
12. invasión linfovascular y perineural
13. márgenes de resección quirúrgica
14. necesidad de reintervención
15. exámenes de seguimiento y estudios moleculares realizados
16. resultados cosméticos y calidad de vida
17. fecha de diagnóstico
18. fecha de inicio del tratamiento
19. fecha de operación inicial
20. recurrencia local
21. fecha de la última visita (cirugía, radiooncología u oncología médica)
22. estado actual (vivo sin cáncer, vivo con cáncer, muerto por la enfermedad, muerto por otra razón).

**Nota 1:** en caso de bilateralidad, ya sea en la presentación del primario (sincrónico o metrónico) o en la presentación de recidiva, se deben registrar dos casos en la base de datos, uno para cada lado de la enfermedad; la base de datos incluirá variables de bilateralidad para poder identificar estos casos.

**Nota 2:** para obtener más detalles sobre las variables, consulte el documento**:** *Anexo variables*.

6. Riesgos y beneficios

La participación de los pacientes en este estudio no implica ningún riesgo para ellos.

La información individual del paciente estará restringida a los investigadores en cada Centro.

La identificación de cada paciente no se revelará en ninguna etapa del estudio.

Los pacientes tratados en el futuro pueden beneficiarse de los resultados obtenidos.

7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará utilizando el programa SPSS.

8. Confidencialidad y protección de datos

Todos los datos de cada paciente participante se registrarán de forma anónima.

Cada centro hospitalario / unidad de mama participante se designará mediante un *código alfanumérico* (ejemplo: AA-Hospital X, AB-Hospital Y, AC-Hospital Z, etc…). Solo el Investigador Principal y el Administrador de Datos Clínicos conocerán la asociación entre este código y la identificación real del Hospital.

Cada paciente participante será designado mediante un código *alfanumérico*, que lo relaciona con su Hospital (ejemplo: AA-001, AA-002, AB-001, AB-002, etc…). Solo el Investigador Principal local y el Administrador de Datos Local conocerán la relación entre este *código alfanumérico* y la verdadera identificación de cada paciente.

9. Autoría

Cuando haya una presentación pública de resultados del Registro Ibérico ReLoCC, en forma de póster, presentación oral u otra, se mencionarán todas las Unidades de Mama / Centros Hospitalarios participantes, así como todos los Investigadores Principales Locales, en orden alfabético.

Cuando se publiquen artículos en revistas científicas para la difusión de resultados del **Registro Ibérico ReLoCC,** se considerará como autores al IP y al Administrador de Datos Clínicos Central, así como a todos aquellos que participen directamente en la redacción y análisis crítico y discusión del texto, seguido de la referencia en nombre del equipo ReLoCC. En el texto del artículo se incluirá un capítulo “**Centros e investigadores participantes**”; en este capítulo se mencionarán todas las Unidades de Mama / Centros Hospitalarios participantes, así como todos los Investigadores designados por ellas (hasta un máximo de 3 por Unidad / Centro), en orden alfabético.

Cada Centro podrá utilizar sus datos siempre que la presentación de estos se realice después de las presentaciones globales realizadas por el IP y, con el conocimiento de las mismas.

1. Referências bibliográficas:

I Soerjomataram I, et al, (2008) Na overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat; 107 (3): 309-330.

II <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>. Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide

III Parikh, R, et al, Prognostic Value of Triple-Negative Phenotype at the Time of Locally Recurrent, Conservatively Treated Breast Cancer. Clinical Investigation, vol. 72, issue 4, 1056-1063, 2008.

IV Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. Ann Surg. 1907; 46:1-19.

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

VI Fisher B, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. N Engl J Med. 1993; 328(22): 1581-6.

VII Ford HT, et al. Long-term follow-up of a randomized trial designed to determine the need for irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. Ann Oncol 2006; 17: 401–408.

VIII Van Dongen J, et al. 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 (2000) 92:1143–50.

IX Le MG, et al. Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma. Cancer. 2002; 94:2813-2820.

X Sae Chung, et al. Prognostic factors predicting recurrence in invasive breast cancer: An analysis of radiological and clinicopathological factors. Asian Journal of Surgery (2019), 42

XI Danish Breast Cancer Cooperative Group. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without post-mastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG. J Clin Oncol. 2006

XII John M. Kurtz et al. Local recurrence after breast‐conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. Cancer, volume 63, issue 10. 15 May 1989

XIII Yazid Belkacemi at al. Local and Regional Breast Cancer Recurrences: Salvage Therapy Options in the new era of Molecular Subtypes. Front. Oncol. 8:112.