



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**Facultat de Medicina**

**Departament de Pediatria, Ginecologia i Obstetrícia i Medicina Preventiva**

**FENOTIPOS INTRÍNSECOS Y RESULTADOS CLÍNICO-  
PATOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

**TESIS DOCTORAL**

**Presentada por la licenciada para optar al grado de  
doctora en medicina**

The logo of the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) consists of the letters 'U', 'A', and 'B' in a bold, sans-serif font. The 'A' is a dark brown color, while the 'U' and 'B' are black. The letters are closely spaced and centered.

**Universitat Autònoma de Barcelona**



**FENOTIPOS INTRÍNSECOS Y RESULTADOS CLÍNICO-  
PATOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN  
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**Facultat de Medicina**

**Departament de Pediatria, Ginecologia i obstetrícia i Medicina preventiva**

**DIRECTORES DE TESIS**

**Ramón Carreras Collado**

**Joan Albanell Mestres**

**Federico Rojo Todo**

**AUTORA**

**M<sup>a</sup> Dolores Sabadell Mercadal**

Barcelona, 22 de marzo de 2017



A mis padres por su amor

A mi familia por su apoyo

A mis amigos por su cariño

A mis compañeros por su comprensión



Nunca te olvides de sonreír, porque el día que no sonrías, será un día perdido

Charles Spencer Chaplin

Con mis maestros he aprendido mucho; con mis colegas, más; con mis alumnos todavía más.

Proverbio hindú



## **AGRADECIMIENTOS**



La tesis esta dedicada a todas aquellas personas que aprecio, que quiero, que me han ayudado en los buenos momentos y también en los difíciles a formarme como persona y como médico.

A mis padres por su amor, su generosidad, por estar a mi lado en los buenos momentos y en los no tan buenos, por su estímulo hacia el estudio y por los valores morales que me infundieron.

A toda mi familia por su cariño, soporte, ayuda, tolerancia y paciencia.

Al profesor Ramón Carreras por creer en mi cuando lo he necesitado, por ofrecerme su ayuda, su amistad y cariño en todo momento, y por su empeño en realizar esta tesis.

Al profesor Joan Albanell por ser el que inició este proyecto, lo ha seguido y ha soportado mi persecución hasta finalizarla.

Al profesor Federico Rojo por sus conocimientos patológicos y estadísticos y la paciencia que ha tenido para hacérmelos entender.

A la Dra Assumpció Pérez Benavente que con su amistad, cariño, comprensión y paciencia me ha ayudado en los momentos más difíciles de mi vida profesional. Por haber contribuido a mi bienestar con su profesionalidad y por estar siempre en el sitio adecuado en el momento adecuado.

A mis buenos amigos y compañeros de Vall d'Hebrón: Octavi Córdoba, Tomás Cortadellas, Bárbara Garcia-Valdecasas, Antonio Cabaleiro, Javier Cortés, Meritxell Bellet, Patricia Gómez, Judith Balmaña, Victoria Reyes, Isabel Roca, Antonia Carranza, Emilia Cid, Susi Esteva y las enfermeras y auxiliares de la planta 9 de hospitalización y de radiología del Hospital Materno-infantil.

Especial mención a dos de mis mejores amigos: Dr. Ángel Menéndez por sus enseñanzas en cirugía ginecológica y mamaria y el Dr. Antonio Duran por su

medicina, por sus enseñanzas radiológicas, recomendaciones en la atención al paciente y su paciencia para soportar todas las exploraciones “extras” diarias que le solicitaba.

A todos los componentes de los distintos servicios de la Unidad Funcional de Mama del Hospital del Mar por su afable acogida, por facilitarme el trabajo en equipo y por el enriquecimiento científico transmitido en los comités y sesiones. Especial mención para Imma Collet, Esther Guimerá y las enfermeras de la consulta externa y del quirófano 5.

A las Dras. Ana Rodríguez, Laia Garrigós y Sonia Servitja, que han colaborado en la confección de la base de datos para poder realizar este proyecto y que sin ellas no habría sido posible.

Al profesor Josep M<sup>a</sup> Corominas por su facilidad para la enseñanza y su predisposición para dar respuesta a todas mis preguntas sobre histología. También a la Dra. Laia Serrano por su amabilidad y paciencia ante mis demandas.

Al Dr. Antoni Mestre por facilitarme la comprensión de técnicas en medicina nuclear y su corrección en esta tesis.

Al Dr. Francesc Macià por su deferencia en facilitarme datos epidemiológicos del cáncer de mama en el mundo y en Cataluña.

A todos los compañeros médicos, comadronas, enfermeras y auxiliares del Servicio de Ginecología del Hospital del Mar, por hacer agradables y fáciles las tareas diarias, por tener siempre una palabra de aliento, por la puesta al día en las sesiones clínicas y bibliográficas en temas que no son de patología mamaria, por ayudarme en la burocracia y papeleo para la entrega de esta tesis, en definitiva, por su colaboración para poder alcanzar la tranquilidad y felicidad deseada en el trabajo.

Especial mención a la Dra. Carlota Basil por su seriedad, comprensión, amistad, porque sin entender el motivo por el que “a estas alturas de mi vida tenía que hacer la tesis” me apoyó en todo momento.

Al profesor Antonio Payá por haberme introducido “casi” a la fuerza en el mundo Apple y encontrarme actualmente encantada en el.

A la Dra. Gemma Mancebo por “estar siempre” en los momentos de necesidad, por su atención y cariño.

A la Dra. Silvia Agramunt por su amistad, persecución implacable para acabar la tesis y por su ayuda en la expresión gramatical.

A la Dra. Maite Castillo por su apoyo, amabilidad, infinito entusiasmo y amistad.

A Mar Morales y Yolanda Vila que desde la secretaría del Servicio con su profesionalidad, amabilidad y predisposición han minimizado todos mis posibles problemas asistenciales y burocráticos.

A mis amigos Alfons Modolell, Máximo Izquierdo, Miquel Prats de Puig y Marta Machengs con los que he compartido interminables horas de lectura y debate de los capítulos de varias ediciones del “Manual de práctica clínica en senología”, edición de monografías y asistencia a congresos.

A todos mis amigos y seres queridos.



# ÍNDICE



## INDICE:

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	11
1.2. CARCINOGENÉISIS .....	15
1.3. FACTORES DE RIESGO .....	17
1.3.1. Valoración de los factores de riesgo.....	17
1.3.2. Tratamiento farmacológico para la prevención.....	25
1.4. FACTORES PRONÓSTICO Y PREDICTIVOS .....	27
1.5. DISEMINACIÓN Y METÁSTASIS.....	36
1.6. CLÍNICA .....	38
1.6.1. Sintomatología .....	38
1.6.2. Exploración clínica.....	38
1.7. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN.....	40
1.7.1. Mamografía.....	41
1.7.2. Ecografía mamaria.....	42
1.7.3. Resonancia magnética .....	42
1.7.4. Pruebas de extensión sistémica .....	44
1.7.5. Valoración de respuesta por la imagen .....	44
1.8. DIAGNÓSTICO CITO-PATOLÓGICO.....	45
1.8.1. Métodos de punción mamaria.....	45
1.8.2. Estudio ganglionar regional .....	46
1.9. ESTUDIO DE EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	47
1.10. CLASIFICACIÓN HISTO-PATOLÓGICA.....	48
1.11. SUBTIPOS INTRÍNSECOS EN CÁNCER DE MAMA.....	51
1.11.1. Clasificación molecular.....	51
1.11.2. Firmas genéticas.....	55
1.12. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	59
1.12.1. Indicaciones de la quimioterapia neoadyuvante .....	59
1.12.2. Opciones de tratamiento sistémico neoadyuvante .....	62
1.12.3. Valoración de la respuesta al tratamiento.....	67
1.12.4. Tratamiento quirúrgico.....	80
1.12.5. Tratamiento adyuvante.....	89
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>97</b>

<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>101</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>105</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	105
4.2. PACIENTES .....	106
4.2.1. Criterios de inclusión.....	107
4.2.2. Criterios de exclusión.....	107
4.3. MÉTODOS .....	108
4.3.1. HISTORIA CLÍNICA.....	108
4.3.1.1. Variables iniciales.....	109
4.3.1.2. Variables post-tratamiento primario .....	112
4.3.2. ESTADIAJE. ....	112
4.3.3. DETERMINACIÓN DEL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO....	112
4.3.4. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE. ....	114
4.3.5. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO .....	114
4.3.5.1. Valoración clínica. ....	114
4.3.5.2. Valoración por métodos de imagen.....	114
4.3.5.3. Valoración patológica .....	114
4.3.6. TRATAMIENTO ADYUVANTE .....	115
4.3.7. SEGUIMIENTO.....	115
4.3.8. CÁLCULO ESTADÍSTICO.....	118
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>121</b>
5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES DEL HOSPITAL DEL MAR TRATADAS CON TERAPIA NEOADYUVANTE EN EL PERIODO ENTRE EL 01-03-2006 Y EL 30-06-2013. ....	121
5.1.1. Edad.....	121
5.1.2. Tratamiento recibido. ....	122
5.1.3. Estado hormonal.....	122
5.1.4. Exploración clínica inicial. ....	122
5.1.5. Grado histológico .....	123
5.1.6. Ganglios linfáticos regionales. ....	123
5.1.7. Histología. ....	123
5.1.8. Receptor de estrógeno. ....	123
5.1.9. Receptor de progesterona. ....	124
5.1.10. Sobreexpresión o amplificación de Her2. ....	124
5.1.11. Fenotipo clínico triple negativo. ....	124

5.1.12. Proliferación de Ki-67.....	124
5.1.13. Antecedentes personales de interés.....	126
5.1.14. Lateralidad.....	126
5.1.15. Localización de la lesión mamaria.....	126
5.1.16. Clasificación por estadios.....	128
5.1.17. Imagen mamográfica.....	128
5.1.18. Imagen ecográfica.....	130
5.1.19. Imagen en resonancia magnética.....	132
5.2. CORRELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO CON LOS FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS TRADICIONALES PRE- TRATAMIENTO EN ESTA COHORTE DE PACIENTES.....	134
5.2.1. Tamaño clínico.....	134
5.2.2. Afectación ganglionar clínica.....	135
5.2.3. Grado histológico.....	136
5.3. RELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO CON EL TRATAMIENTO RECIBIDO EN SU TERAPIA NEOADYUVANTE ...	139
5.3.1. Motivo de quimioterapia neoadyuvante.....	139
5.3.2. Tipo de quimioterapia recibida.....	140
5.3.3. Tratamiento neoadyuvante con trastuzumab.....	141
5.3.4. Tipo de cirugía realizado.....	142
5.3.5. Histología de la BSGC antes del tratamiento sistémico.....	145
5.4. VALOR DEL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO COMO PREDICTOR DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.....	148
5.4.1. Respuesta clínica.....	148
5.4.2. Respuesta por resonancia magnética.....	149
5.4.3. Respuesta patológica en la mama.....	151
5.4.4. Respuesta patológica ganglionar.....	153
5.5. CORRELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO CON EL GRADO DE RESPUESTA PATOLÓGICA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE MILLER-PAYNE.....	155
5.5.1. Respuesta patológica en mama.....	155
5.5.2. Respuesta patológica ganglionar.....	157
5.5.3. Tipo histológico de la lesión residual.....	159
5.5.4. Grado histológico de la lesión residual.....	160
5.5.5. Fenotipo intrínseco clínico de la lesión residual.....	161
5.6. DETERMINACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN LA COHORTE DE PACIENTES EN RELACIÓN A SU FENOTIPO INTRÍNSECO Y A LOS MARCADORES ESTUDIADOS.....	167
5.6.1. Supervivencia libre de recidiva.....	167
5.6.2. Supervivencia global.....	168
5.6.3. Análisis multivariado de supervivencia libre de recidiva y global.....	169

5.6.3.1. Estudio multivariado de supervivencia libre de recidiva.....	169
5.6.3.2. Estudio multivariado de supervivencia global .....	171
<b>5.7. RELACIÓN ENTRE p53, EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO Y LAS VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS .....</b>	<b>173</b>
5.7.1. Tamaño clínico.....	173
5.7.2. Valoración clínica ganglionar .....	174
5.7.3. Fenotipo intrínseco clínico .....	174
5.7.4. Histología de la biopsia con aguja gruesa .....	175
5.7.5. Grado histológico. ....	176
5.7.6. Tamaño tumoral patológico. ....	177
5.7.7. Estado ganglionar patológico.....	178
5.7.8. Respuesta patológica en la mama.....	178
5.7.9. Respuesta patológica ganglionar.....	179
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>185</b>
6.1. Características clínico-patológicas de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante. ....	188
6.2. Correlación entre el fenotipo intrínseco clínico con los factores clínico-patológicos tradicionales pre-tratamiento. ....	190
6.3. Relación entre el fenotipo intrínseco clínico y el tratamiento neoadyuvante recibido. ....	191
6.4. Valor del fenotipo intrínseco clínico como predictor de la respuesta al tratamiento neoadyuvante. ....	198
6.5. Correlación entre el fenotipo intrínseco clínico con el grado de respuesta patológica según la clasificación Miller-Payne. ....	204
6.6. Supervivencia libre de recidiva y supervivencia global en relación a su fenotipo intrínseco y a los marcadores estudiados. ....	210
6.7. Relación entre p53, el fenotipo intrínseco clínico y las variables clínico-patológicas.....	215
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>221</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>225</b>
ABREVIATURAS.....	261
ÍNDICE DE TABLAS.....	265
ÍNDICE DE FIGURAS .....	267





# **1. INTRODUCCIÓN**



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo hay un incremento en el número de cánceres de mama diagnosticados, debido al envejecimiento de la población y a la adopción de medidas preventivas y de diagnóstico precoz, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo económico.

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente en la mujer en todo el mundo, y su principal causa de muerte. El aumento en la incidencia detectado entre finales de 1980 y 1990 se cree atribuible a la creciente esperanza de vida, al uso de tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia y al incremento en el desarrollo y aplicación de los programas de cribado poblacional. A pesar de ello, las tasas de mortalidad por CM han disminuido en los últimos 25 años, sobre todo en América del norte y algunos países europeos, debido al incremento en el diagnóstico precoz y a la administración de terapias más eficaces.

El CM ha sido el cáncer más frecuente en mujeres en toda Europa (rango de incidencia entre 49-148/100.000 habitantes). La incidencia más alta se ha visto en los países de Europa occidental y en el norte, en comparación con las tasas en los países de Europa del este que eran mucho más bajas. El rango de las tasas de mortalidad varía entre 15-36 por 100.000 habitantes, siendo más altas en el norte y en el sur. Las altas tasas de mortalidad en los países del norte reflejan la alta incidencia, mientras que en el sur hay una alta mortalidad en comparación con la incidencia, con una supervivencia desfavorable (1). Ver Figura 1.

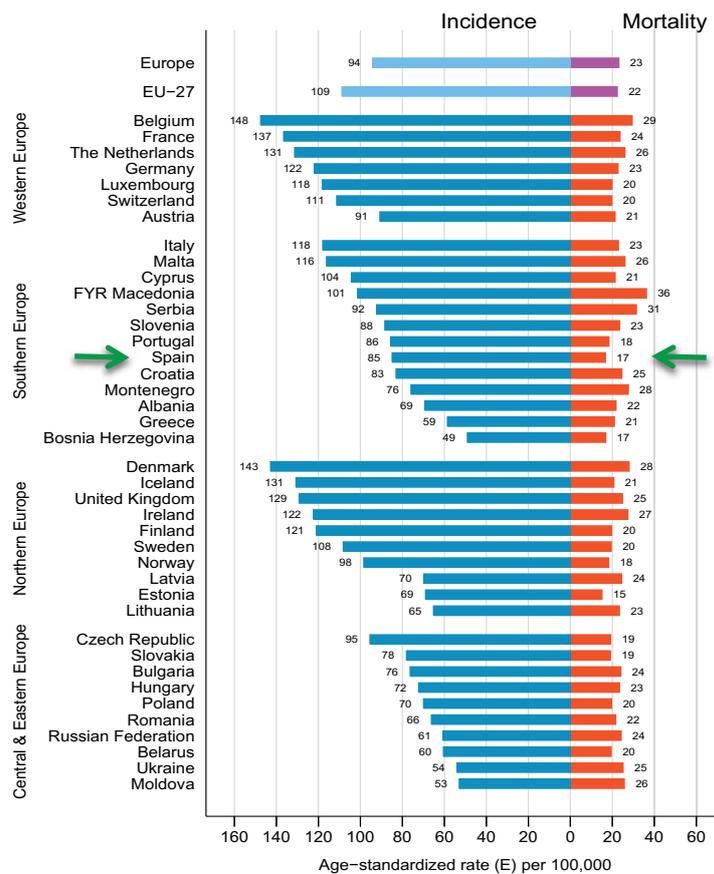


Figura1

Incidencia y mortalidad por cáncer de mama en Europa (1)

Según el informe GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>) (1) de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, organismo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la estimación sobre la incidencia, mortalidad y prevalencia para 2012 en Europa, según datos reales de 2006-2007, revelan que en España, según cálculos realizados sobre 12 registros de CM, la estimación sobre la incidencia de cáncer en mujeres es superior a la tasa mundial y algo inferior a la de los países más desarrollados, aunque ha presentado una estabilización en las dos últimas décadas. Ver Figura 2A. La mortalidad es similar a la del resto del mundo, con tendencia a disminuir, observándose un descenso entre 1990 y 2011 del 13%. Ver Figura 2B. En España, el CM es la neoplasia más frecuente en la mujer según ésta última estimación de 2012, con una incidencia del 29%, una mortalidad del 15,5% y una prevalencia a los 5 años del 40,8%.

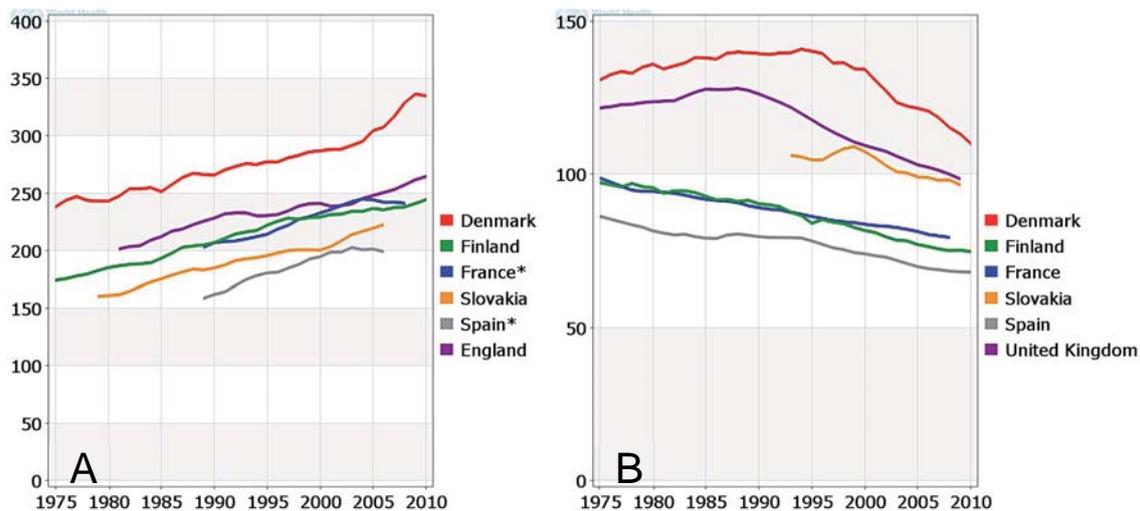


Figura 2

Incidenia (A) y mortalidad (B) por cáncer de mama en España (1)

En base a los registros de Tarragona y Girona, en Cataluña se estima que una de cada tres mujeres desarrollará un cáncer a lo largo de su vida, siendo el más frecuente el de mama, con una incidencia del 28,6% y una edad promedio en el diagnóstico de 61,2 años. La incidencia, que se mantuvo estable durante años, presentó a partir del año 2000 una disminución del 1,2%, observándose también una reducción de la mortalidad, del 17,3% en 1993 al 10,5% en 2007 (2).

En una predicción realizada según modelos bayesianos y teniendo en cuenta los cambios demográficos y de los factores de riesgo entre 2010 y 2020, en Cataluña, se espera un incremento en la incidencia y una continua disminución en la mortalidad por CM. En mujeres de más de 65 años lo esperado es un aumento de la incidencia del 23%, y entre 35 y 64 años del 10%, con una disminución de la mortalidad del 15 y 11% respectivamente (3). Ver Figura 3

La incidencia del CM en mujeres jóvenes varía entre poblaciones y distintas zonas del mundo, aunque es más frecuente en países desarrollados (77%), estando las tasas más altas en Europa y América del norte y las más bajas en África oriental y meridional (4). En los países desarrollados, alrededor del 6,6% de todos los cánceres de mama son diagnosticados en mujeres menores de 40

años, un 2,4% en mujeres de menos de 35 y un 0,65% en menores de 30 años (4). En mujeres jóvenes el diagnóstico suele realizarse en etapas más avanzadas de la enfermedad y los subtipos moleculares suelen ser más agresivos, siendo el riesgo de recurrencia local y a distancia superior a mujeres de mayor edad (5).

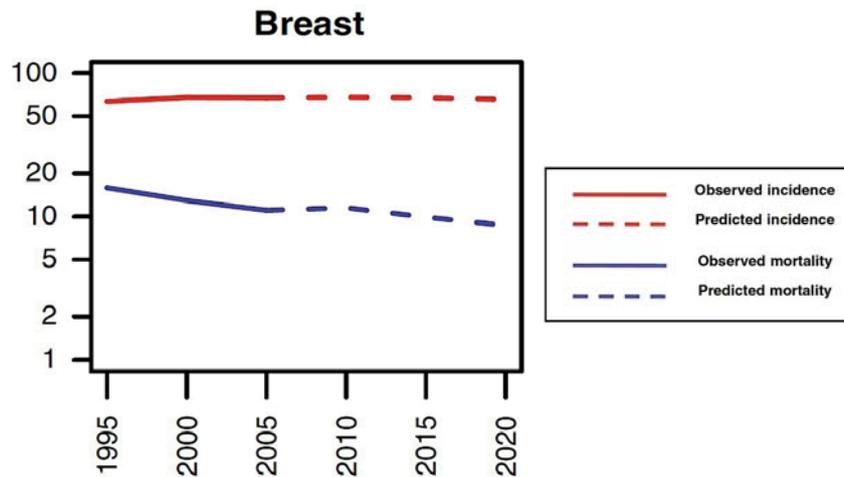


Figura 3

Predicción de incidencia y mortalidad en Catalunya hasta el año 2020 (3)

La presentación del CM en el embarazo y durante el periodo de lactancia ocurre entre el 0,2 - 2,6% de todos los cánceres de mama, aunque parece haberse incrementado últimamente pudiendo ser debido al retraso en la edad de la maternidad (6).

## 1.2. CARCINOGENESIS

La carcinogénesis es un proceso que se produce en múltiples etapas en las que se suceden alteraciones genéticas y epigenéticas, que conducen a una expresión alterada de numerosos genes, cuyo resultado es la transformación progresiva de una célula sana en maligna, con una capacidad de multiplicación sin control .

Hay un periodo de iniciación en el que se producen los cambios fundamentales de transformación neoplásica, dando lugar a una alteración en los genes que pueden tener mutaciones puntuales e interferir en la codificación de proteínas, emitiendo por este motivo señales erróneas.

El daño genético puede adquirirse por la acción de agentes ambientales, radiaciones, virus, productos químicos o heredarse de una línea germinal. Las lesiones genéticas se producen sobre genes reguladores normales: los promotores del crecimiento celular o protooncogenes, los inhibidores del crecimiento o genes supresores tumorales, genes que regulan la muerte celular programada o apoptosis y genes relacionados con la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Los oncogenes son versiones mutadas de los protooncogenes, que van a favorecer la proliferación celular incontrolada. Las células cancerosas tienen defectos en los circuitos reguladores que controlan la proliferación celular normal y la homeostasis.

En la transformación maligna se producen seis alteraciones esenciales en la fisiología celular: autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales inhibitorias de crecimiento, evasión de la muerte celular programada (apoptosis), potencial de replicación ilimitado, las células desarrollan una angiogénesis sostenida, y adquieren capacidad para la invasión tisular y metástasis (7).

La respuesta inflamatoria asociada al tumor puede contribuir a la progresión neoplásica mediante el suministro de moléculas bioactivas para el microambiente tumoral, factores de crecimiento y proangiogénicos y factores de supervivencia que limitan la muerte celular. Se facilita de esta manera la angiogénesis, la invasión y la metástasis (8).

El sistema inmunológico parece tener un papel importante en la resistencia o erradicación de la formación y progresión tumoral.

La progresión tumoral con toda probabilidad se debe al acúmulo de múltiples mutaciones en diferentes células que dan lugar a subclones con distintas características en cuanto a la capacidad de invasión, a la velocidad de crecimiento, al cariotipo e incluso modificaciones en la capacidad de respuesta a antineoplásicos y tratamientos hormonales.

### 1.3. FACTORES DE RIESGO

En epidemiología se define el **riesgo** como la probabilidad de que un individuo libre de enfermedad pero susceptible a ella, la desarrolle en un periodo de tiempo sin que fallezca por otras causas. Para poder determinarlo se utiliza el término “riesgo relativo” (RR), definiéndolo como el cociente entre el grupo de individuos expuestos a un factor y el grupo de referencia sin exposición al factor. Hay incremento de riesgo cuando RR es superior a 1 (9).

Los **factores de riesgo** son aquellos que pueden modificar sustancialmente la incidencia del CM, aunque algunos de ellos pueden no ser modificables ya que son propios de cada individuo. Últimamente se han publicado evidencias sobre algunos factores que sí son modificables, pudiendo tener repercusión tanto en la incidencia como en el pronóstico de la enfermedad. Se debe tener en cuenta además que un 10% de los CM se asocian a una historia familiar positiva.

Algunos factores tienen un mayor peso sobre el riesgo que otros, y pueden cambiar en el transcurso del tiempo debido al envejecimiento, a factores demográficos y ambientales o al estilo de vida. Tener uno o varios factores de riesgo no desemboca obligatoriamente en padecer la enfermedad.

#### 1.3.1. VALORACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

##### **EDAD.**

La edad es un factor pronóstico propio de la paciente, aunque muchos estudios sugieren que es un factor pronóstico independiente. El riesgo de CM aumenta con la edad avanzada.

El diagnóstico a edades tempranas del CM no parece estar relacionado con el nivel de vida, aunque existen diferencias sobre las tasas de fecundidad entre las poblaciones de distintas áreas geográficas (4).

## **RAZA**

La mayor parte de las diferencias étnicas existentes son atribuibles a factores ambientales y a otros asociados al estilo de vida, aunque los factores genéticos y hereditarios también contribuyen. Las mujeres inmigrantes de países de bajo riesgo, incrementan el riesgo haciéndolo similar al de la población del nuevo país en la primera o segunda generación (10).

En un estudio realizado en Carolina del norte, con un seguimiento de 9 años, las mujeres afroamericanas presentaban una enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico, con una mayor mortalidad en todos los subtipos inmunohistoquímicos, sobre todo en aquellos que tenían amplificación del receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2) con receptor de estrógeno (RE) negativo. Al comparar con mujeres blancas, se vio que en las mujeres afroamericanas era más frecuente el CM tipo triple negativo y la edad en el diagnóstico menor de 40 años (11).

## **FACTORES REPRODUCTIVOS**

La **menarquia** precoz antes de los 13 años y la **menopausia** tardía después de los 55 años ,se relacionan con un incremento del riesgo de CM (12). En un estudio caso-control se vio que por cada dos años de retraso de la menarquia hubo un 10% de reducción de riesgo de CM. El riesgo aumentó en un 1,03% por cada año de más edad de la menopausia, siendo comparable con el aumento observado en pacientes con terapia hormonal sustitutiva (13).

La **nuliparidad** confiere un incremento de RR de 1,2 a 1,7 frente a mujeres que han tenido hijos (14).

El **aumento de la edad del primer embarazo** aumenta el riesgo de CM, siendo este riesgo semejante cuando el embarazo se produce a los 35 años, al de las mujeres nulíparas (14).

El efecto protector de la **lactancia** se ha demostrado en múltiples estudios, dependiendo del número de embarazos y de la duración de la misma. Se estima que por cada doce meses de lactancia hay una reducción del RR de CM del 4,3% (15).

## **TRATAMIENTOS HORMONALES**

En estudios epidemiológicos prospectivos no se ha podido demostrar una relación entre la toma de **anticonceptivos** y un aumento del riesgo de CM. No se ha visto relación entre la raza, la dosis administrada, la duración del tratamiento ni la edad de inicio temprana (16). Para algunos autores el incremento de riesgo de las pacientes en tratamiento con anticonceptivos respecto a las que no lo han realizado, no es valorable. En el caso de pacientes con mutación de los genes supresores tumorales BRCA1 (cromosoma 17) y BRCA2 (cromosoma 13), la toma de anticonceptivos confiere un riesgo similar al de la población general (17).

La duración y el tipo de **tratamiento hormonal sustitutivo** en la menopausia parece estar relacionado con el riesgo de CM. En el estudio para la valoración de riesgo-beneficio realizado en mujeres menopáusicas por los investigadores de Women's Health Initiative, el tratamiento combinado con estrógenos equinos conjugados y medroxiprogesterona, presentaba un incremento de RR significativo a los 5,6 años de seguimiento (Hazard ratio 1,2), persistiendo incluso después de dejar el tratamiento a los 2,4 años (18). Otro gran estudio compara el RR del tratamiento sólo con estrógenos, la combinación de estrógeno-progestágeno y la toma de tibolona durante 5 o más años, observando una incidencia significativamente mayor para las usuarias actuales y un aumento progresivo con el aumento de la duración total del tratamiento (19).

La asociación de bazedoxifeno (SERM, modulador selectivo del receptor estrogénico) a estrógenos conjugados, en estudios fase III en pacientes menopáusicas con sintomatología vasomotora, no han mostrado un aumento de la densidad o sensibilidad mamaria. No se encontraron diferencias

significativas en la incidencia de CM al comparar el grupo que recibió la terapia combinada con el que recibió estrógenos conjugados más placebo (20).

No parece haber un incremento de riesgo para aquellas mujeres que han realizado **tratamientos para la inducción de la ovulación**. Los estudios publicados son heterogéneos ya que además del tipo de tratamiento realizado y de su duración incluyen otros factores de riesgo (21). Parece que en las mujeres que han realizado tratamiento con citrato de clomifeno, sí se asocia a un discreto incremento del riesgo de CM comparado con las que no han realizado el tratamiento (22).

En un metaanálisis sobre ocho estudios para evaluar la ingesta de **fitoestrógenos**, se objetivó que las mujeres asiáticas con una ingesta superior a 20 mgrs. de isoflavonas al día presentaban una reducción de riesgo del 29%, con una reducción del 16% por cada 10 mgrs. más de ingesta (23). En cambio, en las mujeres occidentales no hubo tal asociación con el consumo de soja, muy probablemente debido al bajo consumo (habitualmente de menos de 1 mgr. al día) (23).

## **DENSIDAD MAMOGRÁFICA**

La densidad mamográfica disminuye con la edad. Se ha visto en estudios observacionales que el tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia con estrógeno y progestágenos, incrementa la densidad mamaria en el cribado de pacientes asintomáticas en comparación con mujeres no usuarias. El aumento de densidad mamaria disminuye la sensibilidad de la mamografía, reduciendo la efectividad del cribado e incrementando el riesgo de un falso negativo y de realizar un diagnóstico en estadios más avanzados (24).

## **PATOLOGÍA MAMARIA PREVIA**

### **Lesiones proliferativas sin atipia**

Consideramos dentro de este grupo el fibroadenoma complejo, la hiperplasia usual, el papiloma intraductal, la adenosis esclerosante y la cicatriz radial. Se

asocian a un pequeño incremento de RR de desarrollar un CM entre 1,5 y 2 veces en la población general. Además de este diagnóstico son importantes para determinar el riesgo, la histología, la edad en el diagnóstico y la historia familiar (25). En el caso de cicatriz radial hay controversia respecto a la necesidad de extirpación quirúrgica después de un diagnóstico mediante biopsia con aguja gruesa (BAG). A pesar de ello, en algunas series su asociación a lesión maligna ha sido entre un 8 y 17% de los casos (26).

### **Lesiones proliferativas con atipia**

Las *hiperplasias atípicas*, tanto la hiperplasia ductal atípica como la lobulillar atípica, comparten algunas características arquitectónicas y citológicas con el carcinoma ductal in situ (CDIS) y el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) respectivamente. Ambas lesiones, especialmente en lesiones multifocales, confieren un aumento de RR de CM entre 3,7 y 5,3, sobre todo en los cinco años posteriores al diagnóstico, tanto ipsilateral como contralateral (27).

La *atipia de epitelio plano* según la clasificación de la OMS de 2012, queda englobada dentro de las lesiones con proliferación ductal. El riesgo de CM después de una BAG o una biopsia con aguja gruesa asistida por vacío (BAV) con atipia de epitelio plano varía según los autores, contribuyendo a la controversia de cual debe ser su tratamiento. Mientras que para unos autores el 15% se asocian a cáncer en la pieza quirúrgica (28), para otros sólo en el 4,2%, planteándose por este motivo la necesidad de realizar extirpación quirúrgica o seguimiento (29). Según algunos estudios se asocia con lesiones de bajo grado, particularmente con carcinoma tubular (28).

### **Lesiones in situ**

Tanto en el caso de CDIS como de CLIS el incremento de RR se considera entre 8 y 10 veces superior al de la población general. El CLIS no se considera una lesión premaligna, sino un marcador de mayor riesgo de desarrollar un CM, pudiendo ser multifocal, multicéntrico y afectar a ambas mamas (30).

## **SUSCEPTIBILIDAD GÉNICA**

Los genes de mayor susceptibilidad para el CM son el BRCA1 y BRCA2, aunque con menor frecuencia deben considerarse también el gen supresor tumoral p53 y el gen de supresión tumoral fosfatasa entensin PTEN, asociados a síndrome de Li-Fraumeni y Cowden respectivamente.

La prevalencia de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 son autosómicas y dominantes con alta penetrancia y varían según grupos étnicos y la localización geográfica. El riesgo de CM para mutaciones BRCA1 es superior a las BRCA2 y se asocia a un inicio más temprano de la enfermedad, siendo a los 70 años del 57% para BRCA1 y del 49% para BRCA2 (31).

En portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2 que han sido diagnosticadas de CM y se les ha realizado tratamiento conservador de la mama, la tasa de recidiva ipsilateral es superior que en las no portadoras, así como también el CM contralateral a los 10 años de seguimiento (32).

## **ESTILO DE VIDA**

### **Dieta.**

*Dieta baja en grasas:* En estudios caso-control y de cohortes se estimó un bajo incremento de riesgo de CM según la cantidad de grasa ingerida al día.

En el estudio de Women's Health Initiative randomizado en mujeres postmenopáusicas, una dieta baja en grasas no tuvo una reducción del riesgo de CM en el seguimiento durante 8,1 años (33).

*Ingesta de proteínas:* La ingesta de alimentos ricos en proteínas puede tener una distinta relación con el riesgo de CM. Más de cinco ingestas semanales de carne roja en la edad adulta temprana se asocia a un incremento del RR de 1,22 tanto en la premenopausia como en la postmenopausia, a diferencia de la ingesta de aves de corral, pescados, legumbres y frutos secos en que se ha encontrado una nula asociación (34).

A pesar de que se necesitan más estudios prospectivos para definir su influencia *Otros factores* se han asociado a incremento o disminución del CM:

- Se ha visto una disminución del riesgo en la toma de vino tinto frente a la toma de vino blanco (35)
- El brócoli tiene múltiples nutrientes y efectos en diversas vías de señalización celular y en la regulación epigenética, además de efectos anti-inflamatorios (36)
- La vitamina D y sus metabolitos son un potente regulador del crecimiento y diferenciación celular pudiendo inducir apoptosis (37). La toma de un suplemento de calcio y vitamina D se ha asociado a una reducción del riesgo de CM (38).
- La dieta mediterránea rica en frutas, verduras, legumbres, pescados grasos y aceites vegetales, se ha visto que tiene una acción sobre la prevención del CM, especialmente en tumores triple negativos (39).

### **Alcohol y tabaco**

El consumo de alcohol y tabaco están estrechamente relacionados, siendo a veces difícil separar los riesgos debidos al consumo de cada uno de ellos debido a su uso concomitante.

El RR comparando con las mujeres no bebedoras es de 1,32 para una ingesta de 35-44 grs./día y de 1,46 para 45 grs./día, con un aumento del RR de 7,1 por cada 10 grs. adicionales al día (40). En un reciente metaanálisis se ha demostrado que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de CM, incluso a bajas dosis (41).

Estudios de cohortes han mostrado un aumento del riesgo de CM en mujeres que empezaron a fumar a una edad temprana o que fumaron durante muchos años, con un incremento de riesgo del 9% entre las exfumadoras y un 16% para las fumadoras actuales en el diagnóstico. El aumento de riesgo entre las exfumadoras persistió hasta 20 años después de dejar de fumar (42).

### **Actividad física**

No hay evidencia de que la inactividad se asocia a un mayor riesgo de CM. El ejercicio físico regular parece proporcionar una reducción del riesgo del 25 % en mujeres físicamente activas, en comparación con las menos activas, sobre todo en postmenopáusicas (43)(44).

### **INDICE DE MASA CORPORAL.(IMC)**

La obesidad (IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>) se asocia a un aumento global de la morbilidad y mortalidad. El aumento de peso en la perimenopausia o menopausia se asocia a un aumento de riesgo de CM. En mujeres menopáusicas el incremento de RR es de 1,27 si el IMC es superior a 33 Kg/m<sup>2</sup>, frente a mujeres con IMC inferior a 21 (45). El incremento de 10 Kg o más en la menopausia tiene un RR de 1,18 frente a mujeres que mantienen el peso (46). En la premenopausia un mayor IMC se asocia a un menor riesgo de CM (45).

### **RADIACIONES IONIZANTES**

La exposición a radiaciones ionizantes en la pubertad aumenta el riesgo de CM, aunque a partir de los 45 años, parece que ya no existe este incremento.

La radioterapia supradiaphragmática realizada en el caso de Linfoma de Hodgkin antes de los 20 años, tiene un riesgo similar o superior al riesgo al riesgo que se tendría a la misma edad en el caso de mutación BRCA1 o BRCA2. El seguimiento en estas mujeres debe ser durante 40 años o más, precisando un cribado intensivo (47).

### 1.3.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA PREVENCIÓN

Existe la necesidad de encontrar estrategias eficaces de reducción de riesgo de CM mediante la manipulación hormonal, en mujeres sin antecedentes personales de CM, pero que presentan un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad.

La quimioprevención se basa en actuar sobre los fenómenos que suceden en etapas tempranas de la carcinogénesis para impedir la progresión hacia una enfermedad invasiva. En la actualidad, existen varios modelos que combinan distintos factores (hormonales, reproductivos, hereditarios) para poder obtener un índice que prediga la posibilidad de aparición futura de un CM. El modelo más utilizado es el de Gail (48). A pesar de ello, hay factores de riesgo independientes que mejoran su capacidad predictiva.

La guía de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) hace unas recomendaciones clave de tratamientos con SERMs e inhibidores de la aromatasa (IA) (49) para aquellas mujeres diagnosticadas de lesiones preinvasivas o con un aumento de riesgo de cáncer de CM:

- **Tamoxifeno.** Dosis de 20 mgrs/día durante 5 años. El primer estudio con resultado positivo para la prevención fue el del National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) P-1 (50), obteniendo una reducción del 50% de riesgo en una población con riesgo elevado. Más tarde el ensayo IBIS-1 (51) encontró resultados similares. Este tratamiento está indicado en pacientes pre y postmenopáusicas de más de 35 años. No está recomendado en pacientes con antecedentes de trombosis profunda, embolia pulmonar o accidente cardio-vascular. Se debe recomendar a las pacientes con útero intacto realizar controles ginecológicos con ecografía transvaginal por los efectos proliferativos que tiene sobre endometrio.

- **Raloxifeno.** Dosis de 60 mgrs/día durante 5 años. Es un SERM, igual que el tamoxifeno, pero no tiene efectos proliferativos sobre endometrio. En el ensayo MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) para demostrar su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis, se vio también una reducción del riesgo de CM. Esta aceptado realizarlo en pacientes postmenopáusicas, de más de 35 años con riesgo elevado de CM o CLIS. Los eventos cardio-vasculares se ha visto que se presentaron con mayor frecuencia que con el tamoxifeno (52). En la comparación de tamoxifeno frente a raloxifeno en el estudio STAR (NSABP P-2) (Study of Tamoxifen and raloxifene) (53), y en la actualización del mismo (54) se vio que el raloxifeno fue un 24% menos efectivo en la prevención de lesiones infiltrantes y un 22% en lesiones in situ.
- **Exemestano.** Dosis de 25 mgrs/día durante 5 años. Es un IA de tipo esteroideo. Se acepta su administración en mujeres postmenopáusicas de más de 35 años, con riesgo de CM, CLIS o hiperplasia atípica. El ensayo clínico de quimioprevención MAP-3/Excel (55) se realizó en pacientes con una puntuación según el modelo de Gail superior a 1,67 o con lesiones mamarias de alto riesgo (hiperplasia ductal atípica, CLIS o CDIS con cirugía que requirió mastectomía). La reducción de riesgo de CM se observó en lesiones con receptores hormonales (RH) positivos, siendo la reducción de la incidencia del 53%.

## 1.4. FACTORES PRONÓSTICO Y PREDICTIVOS

Los **factores pronóstico** son aquellos que dan información sobre la historia natural y la evolución de una enfermedad, siendo indicadores generalmente de crecimiento, de invasión y de su potencial metastásico.

Un factor pronóstico debe ser reproducible, de valoración patológica de rutina factible, los resultados deben poder ser interpretados por el clínico y debe proporcionar un valor pronóstico independiente.

Los **factores predictivos** nos informan sobre la probabilidad de respuesta frente a un determinado fármaco.

Ambos factores son importantes en la valoración del diagnóstico de la enfermedad, de su pronóstico y del tratamiento más efectivo.

En el CM algunos factores son pronósticos y predictivos.

### **EDAD**

En las pacientes más jóvenes y las de edad avanzada se asocia un peor pronóstico, aunque hay diferencias según el subtipo. A pesar de un tratamiento más intensivo las pacientes menores de 35 años presentan una supervivencia a los cinco años del diagnóstico inferior a la de las pacientes entre 35 y 69 años, y éstas inferior a las de más edad (56).

Las pacientes jóvenes presentan frecuentemente tumores de mayor tamaño, grado histológico (GH) alto, invasión linfovascular y RH negativos. El efecto de la edad sobre la supervivencia de pacientes jóvenes parece variar según el fenotipo intrínseco. En mujeres con estadio I a III en el diagnóstico, de 40 años o menos y un seguimiento de 6,4 años, se ha visto un aumento significativo del riesgo de muerte por CM en las lesiones luminales, respecto a los otros fenotipos (57).

El incremento de la mortalidad en pacientes de más de 65 años es atribuible al retraso en el diagnóstico, a patología previa de la paciente y a discrepancias en el tratamiento entre distintos estudios por los efectos adversos. A pesar de que con más frecuencia presentan RH positivos, la mortalidad aumenta con la edad en el diagnóstico (58).

### **TAMAÑO TUMORAL**

Se define como el diámetro mayor del tumor primario y es un importante factor pronóstico. La supervivencia a los 5 años de seguimiento varía del 91% en lesiones de menos de 20 mm, al 80% en tumores entre 20 y 50 mm y al 63% en aquellos de más de 50 mm (59).

A pesar de ser dos factores pronóstico independientes, el tamaño tumoral se correlaciona con la afectación ganglionar (59), aunque con menor frecuencia en tumores triple negativos (60).

Las lesiones multifocales y multicéntricas se asocian a características más agresivas, incluyendo una mayor tasa de afectación ganglionar regional, pero no tienen (tomando el diámetro de la lesión mayor como referencia) una supervivencia libre de enfermedad (SLE) ni una supervivencia global (SG) peor que las unifocales (61).

### **AFECTACIÓN GANGLIONAR**

El número de ganglios axilares homolaterales afectados es un factor pronóstico negativo e independiente. En caso de afectación ganglionar las recaídas son más frecuentes y más tempranas que en los casos sin afectación.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) (62) ha permitido valorar la diseminación celular no sólo a los ganglios axilares sino que también a otras localizaciones menos frecuentes.

Desde la 6ª edición de la clasificación TNM del 2002, se ha incluido la valoración según la localización y afectación de los ganglios regionales (63).

La 7ª edición de la clasificación TNM del 2010 (64) también incluye la valoración del número de ganglios axilares afectados, la invasión o no de los ganglios de la cadena de los vasos mamarios internos, de los ganglios infraclaviculares y de los supraclaviculares. Un cambio sustancial en la 6ª edición fue incluir los ganglios afectados supraclaviculares (N3) como ganglios regionales, considerados en clasificaciones anteriores como enfermedad metastásica a distancia (M1).

La tasa de supervivencia a los 5 años disminuye comparando pacientes sin afectación axilar con aquellas que si la presentan, incluso en los casos de tumores de menos de 20 mm. Hay una reducción de la supervivencia al ir aumentando el número de ganglios positivos (59).

Actualmente con el estudio exhaustivo de la BSGC, se ha incrementado el diagnóstico de pequeñas afectaciones ganglionares: micrometástasis (lesión entre 2 y 0,2 mm), o células tumorales aisladas (CTA) (lesión inferior a 0,2 mm.). Las pacientes con micrometástasis tienen menor supervivencia a los 5 años que las que no tienen afectación ganglionar, mientras que en las que presentan CTA no se ha visto influenciado su pronóstico (65). La administración de tratamiento quimioterápico adyuvante en los casos de micrometástasis aumenta la SLE en estadios iniciales del CM (66).

Hay un impacto negativo sobre la recidiva en pacientes en que el ganglio centinela (GC) fue valorado inicialmente como negativo, pero que en estudios retrospectivos de control de calidad se han identificado metástasis ocultas, aunque no se ha visto un efecto significativo sobre la SLE ni la SG, considerando las metástasis ocultas como un factor independiente (67).

El diagnóstico molecular automatizado del GC mediante técnica One Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) basado en la medición cuantitativa de copias de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la citoqueratina 19, permite

analizar la totalidad del GC de manera peroperatoria con una concordancia del 92-96% con la valoración patológica convencional según estudios (68)(69). Por el método OSNA aumenta la detección de micrometástasis y de CTA en casos de negatividad ganglionar con estudio patológico convencional (69).

A pesar de este posible incremento en el diagnóstico por el método OSNA, en los casos de micrometástasis ganglionar axilar, en tumores iniciales y factores pronóstico favorables, actualmente la indicación es de no realizar una linfadenectomía axilar. Esto viene justificado por una incidencia acumulada de recidiva axilar baja (66)(70).

## **TIPO HISTOLÓGICO**

El tipo histológico por si solo no define el pronóstico de la enfermedad.

Los tumores malignos infiltrantes más frecuentes en la mama son los de **origen epitelial**. El carcinoma ductal infiltrante (CDI) en la clasificación de la OMS de 2012 ha quedado dentro de un grupo heterogéneo de tumores NST (No Special Type), siendo el más frecuente, representa el 70% de todos los CM. El carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) se ha visto una frecuencia del 10%.

Las características clínico-patológicas de ambos tipos son distintas. La inmunohistoquímica (IHQ) mediante el marcador E-Cadherina se expresa en el CDI, pero sólo en un 15% en el CLI, aunque hay autores que defienden que debe de perderse la expresión de este marcador en todos los carcinomas lobulillares. La pérdida de función del gen de la E-cadherina por diferentes mecanismos (mutación, hipermetilación del promotor o delección) tiene como consecuencia una disminución o ausencia de expresión de esta molécula implicada en la adhesión celular, siendo responsable del fenotipo característico del CLI.

El CLI suele presentarse en paciente de mayor edad, su tamaño suele ser grande, en algunos casos es multicéntrico y bilateral, receptor de estrógeno (RE) positivo y rara vez presenta invasión vascular. Las recaídas del CLI son poco frecuentes al principio, pero a los seis años superan al CDI,

independientemente del estado del RE, siendo las recaídas a distancia más óseas las más frecuentes (71).

Se han descrito otros subtipos de buen pronóstico : tubular, cribiforme, papilar, mucinoso y adenoide quístico. También otros asociados a un pronóstico peor : carcinoma lobulillar infiltrante pleomórfico y micropapilar infiltrante.

Los **tumores mesenquimáticos** son poco frecuentes: angiosarcoma, liposarcoma, leiomioma.

El tumor **phyllodes maligno** es una lesión mixta con componente epitelial y estromal, de patrón de crecimiento intracanalicular, formando masas a modo de hojas y con apariencia carnosa. Su frecuencia es inferior al 1% respecto a todos los tumores malignos de la mama. La actividad mitótica es superior a 5 mitosis por cada 10 campos. Su diseminación es por vía hemática, encontrándose sólo en un 2% de los casos afectación linfática axilar (72).

También pueden presentarse en la mama **procesos linfoproliferativos** malignos originados en los linfáticos mamarios. El más frecuente es el linfoma de células B.

En la mama pueden aparecer **metástasis** de lesiones malignas de otros órganos, las más frecuentes secundarias a melanoma, pulmón, carcinoma papilar seroso de ovario, riñón, estómago, tiroides y linfáticos. En el 30% de los casos la mama es el primer signo o síntoma (73).

#### **GRADO HISTOLÓGICO (GH).**

La clasificación más utilizada es la escala de Scarff-Bloom Richardson (74) modificada por Elston Ellis y el Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) (75). El primero de ellos caracteriza el grado de diferenciación tumoral según la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y la actividad mitótica. Se considera un factor pronóstico. El IPN, derivado de un estudio multivariado

retrospectivo, se calcula teniendo en cuenta el tamaño clínico, el GH y la afectación ganglionar, obteniéndose un pronóstico sobre la supervivencia.

### **INVASIÓN LINFOVASCULAR (ILV)**

Su presencia parece ser un indicador de mal pronóstico, habiendo sido considerado un factor pronóstico independiente de recidiva local y M1. Últimos estudios han demostrado una asociación estadísticamente significativa con tamaño tumoral superior a 20 mm, invasión ganglionar, GH alto y RE negativo.

El intervalo libre de enfermedad a los cinco años de seguimiento en las pacientes sin ILV se estimó en un 79,5% mientras que en las pacientes con ILV fue del 54,5%, siendo la tasa de SG de 87,3% y 66,0% respectivamente (76).

En un estudio sobre 166 pacientes con CM operable que recibieron quimioterapia neoadyuvante (QTN) basada en antraciclinas y taxanos, la presencia de ILV se asoció con peor SLE y SG, tanto en los casos RE y Her2 positivos como en los casos triple negativos (77).

### **RECEPTORES HORMONALES (RH)**

Los RH son proteínas específicas de las células que fijan determinadas hormonas, que están generalmente localizados en la membrana o citoplasma de las células diana. Unidos a una hormona estimulan la activación o inhibición de enzimas, de proteínas y síntesis de ácido ribonucleico (ARN), regulando de esta manera la proliferación celular ante los estímulos hormonales.

Los RH se consideran un factor pronóstico de la enfermedad y predictivo de la respuesta a la terapia endocrina. La expresión de RE y del receptor de progesterona (RP) se consideran de buen pronóstico.

Independientemente de la expresión de RP, la positividad de RE es suficiente para indicar un tratamiento endocrino (78).

Se ha descrito que una baja expresión de RP se asocia a tumores hormonodependientes con mayor tasa de proliferación y peor pronóstico(79).

La tasa de recurrencia para los cánceres RE negativo es superior en los primeros cinco años de seguimiento comparado con los RE positivo, aunque la probabilidad de recurrencia se iguala después de los 5 años (80).

## **SOBRE-EXPRESIÓN Y AMPLIFICACIÓN DE HER2**

Her2 es un protooncogén localizado en el cromosoma 17, que codifica la síntesis de una glicoproteína situada en la membrana de células epiteliales normales. Tiene un dominio extracelular, uno transmembrana y otro intracelular con actividad tirosin-quinasa. Es un receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, clave en el crecimiento y división celular. Algunas células poseen múltiples copias de este gen (amplificación), que se traduce en la sobre-expresión de la glicoproteína.

Es un importante factor pronóstico y predictivo. Los tumores con sobre-expresión de Her2 son más agresivos, suelen tener un crecimiento más rápido y una mayor probabilidad de recurrencia. Se encuentra sobreexpresado en el 15-20% de los cánceres de mama.

El método de detección es mediante IHQ para identificar la sobre-expresión de la proteína o mediante técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) para identificar el número de copias del gen en la célula o por hibridación cromogénica in situ (CISH) o hibridación in situ con plata (SISH) (81).

La sobreexpresión/amplificación de Her2 es imprescindible antes del inicio del tratamiento primario, para seleccionar a las pacientes que pueden beneficiarse de tratamientos dirigidos, considerándose un factor predictivo.

## **p53**

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13, es un gen supresor tumoral que tiene gran importancia en la regulación del ciclo celular.

La proteína p53 normal es muchas veces indetectable por IHQ estándar debido a sus bajos niveles celulares y una vida media corta (82).

Las mutaciones del gen p53 en líneas celulares de CM, son detectables por IHQ debido a la acumulación de la proteína p53 (83).

La p53 es una proteína que esta presente en las células a niveles muy bajos, pero que aumenta cuando se produce un daño en el ADN y actúa frenando el crecimiento celular. Pero, cuando esta mutada y no puede reparar el daño en el ADN, se inicia un proceso de apoptosis.

En algunos estudios la expresión elevada de p53 se asocia a un peor pronóstico, con una SG reducida (83)(84). En un estudio sobre 655 lesiones infiltrantes de mama con determinación de p53 mediante IHQ, las pacientes con sobreexpresión de p53 tenían significativamente menor SLE que las pacientes p53 negativas. Al valorar los resultados según la afectación ganglionar axilar, tanto las pacientes con ganglios positivos como en ganglios negativos presentaban peor SLE si p53 estaba sobreexpresada (82).

### **Ki-67**

El antígeno Ki-67 es una proteína nuclear que esta presente en todas las fases activas del ciclo celular y se ha definido como un marcador de proliferación celular en diversos tipos tumorales. Se considera un factor pronóstico relevante en la toma de decisiones terapéuticas en ausencia de plataformas genéticas en el CM inicial (85).

Un valor alto de Ki-67 por encima del 20% de proliferación celular, se considera de peor pronóstico, especialmente en tumores hormonodependientes, observando un alto riesgo de recidiva y una menor supervivencia tanto en ganglios positivos como negativos (86). Su papel pronóstico en tumores HER2 y triples negativos no es tan relevante.

Es un factor de proliferación relacionado con la quimiosensibilidad. Se le considera un factor predictivo independiente de respuesta patológica completa (RPC) después de QTN cuando su valor basal es superior al 50% (87).

En un estudio sobre 455 pacientes en estadios IIA a IIIC según la clasificación TNM en que se compara el valor inicial de Ki-67 con el obtenido en la pieza quirúrgica, en las pacientes que no han obtenido una RPC, su reducción se asocia a mejor SLE, independientemente del fenotipo intrínseco clínico (88).

Hay controversia respecto a su uso por la elevada variabilidad inter e intra observador en la puntuación del porcentaje de células positivas mediante IHQ.

## 1.5. DISEMINACIÓN Y METÁSTASIS.

Los tumores primarios tienen poblaciones heterogéneas de células, algunas de ellas con alteraciones genéticas que les permiten invadir tejidos adyacentes y colonizar en órganos distantes, causando una disfunción en los mismos y finalmente la muerte del paciente.

El proceso de la metástasis se inicia con la disrupción de la interacción célula-célula, alterando la membrana basal y penetrando en tejidos vecinos y en el interior de los vasos sanguíneos y linfáticos (90). A pesar de la ausencia de metástasis manifiesta, se han encontrado células tumorales circulantes diseminadas (CTD) y en médula ósea.

La terapia sistémica adyuvante puede eliminar las células tumorales circulantes aunque no siempre es así, su sensibilidad a fármacos puede diferir del tumor primario. La persistencia de CTD en médula ósea después del tratamiento sistémico es predictivo de recurrencia y escasa supervivencia.

La inestabilidad genómica y la heterogeneidad de las células cancerosas da lugar a un aumento de las alteraciones necesarias para adquirir capacidad metastásica (91).

Algunos cánceres tienen inclinación en metastatizar en ciertos órganos. Las metástasis más frecuentes en el CM son en huesos, pulmones, cerebro e hígado. Los tumores con receptores estrogénicos negativos con mayor frecuencia dan metástasis viscerales, mientras que los de receptores de estrógeno positivo en hueso, siendo éstas preferentemente lesiones osteolíticas (91).

En la diseminación metastásica, además de la capacidad metatastizante de la célula neoplásica y de las características del órgano diana, deben tenerse en

cuenta las diferencias en la sensibilidad a la terapia de las células cancerosas diseminadas según el órgano afectado. Un ejemplo es la alta efectividad de los agentes anti-Her2 en el caso de metástasis extracraneales pero con una menor respuesta si las metástasis son cerebrales.

Además, el cáncer metastásico puede cambiar su fenotipo debido a las terapias administradas, modificar el microambiente tumoral y fomentar así la resistencia a las terapias, promoviendo la progresión del tumor metastásico (92).

## 1.6. CLÍNICA

### 1.6.1. SINTOMATOLOGÍA

En patología mamaria el motivo de visita por el cual una mujer acude a su médico puede ser: dolor (mastalgia o mastodinia), secreción por el pezón, notar una tumoración en la mama o axila, o simplemente para control.

Debe hacerse una exhaustiva anamnesis :

- Antecedentes familiares de neoplasias : parentesco, órgano y edad en el diagnóstico.
- Antecedentes médicos : enfermedades crónicas, tratamientos actuales y si recientemente ha habido algún cambio en los fármacos habituales.
- Antecedentes mamarios: si se han realizado BAGs, punciones citológicas mediante aguja fina (PAAF), biopsias escisionales o plastias de aumento o reducción. Si la paciente es portadora de prótesis, debe constar el tipo y la vía de abordaje para su implante.
- Antecedentes ginecológicos : menarquia, menopausia, número de partos, edad del primer hijo, si ha realizado lactancia materna y su duración. Entre los tratamientos farmacológicos debe constar si ha realizado: toma de anovulatorios y su duración, tratamiento hormonal sustitutivo y su duración, y en caso de inhibición de la lactancia el tipo de medicación administrada.

### 1.6.2. EXPLORACIÓN CLÍNICA

#### **INSPECCIÓN**

Con la paciente sentada y de frente. Primeramente con los brazos en aducción, después en abducción y finalmente con las manos en la cintura haciendo fuerza en aducción. También debe hacerse una inspección con la paciente en decúbito supino.

Se valorará si hay simetría de toda la mama o asimetría de algún cuadrante, retracciones, eritema, engrosamiento de la piel y aspecto del complejo areola-pezones (CAP).

## **PALPACIÓN**

- De las mamas. Deben explorarse todos los cuadrantes de la mama y la cola de Spencer, de forma suave y después más firme, haciendo presión contra la pared torácica. Debe hacerse con la paciente sentada y en decúbito supino. La exploración en decúbito supino permite realizar una mejor exploración de los cuadrantes inferiores de la mama, sobre todo en mamas grandes y/o péndulas. Debe hacerse una ligera expresión de la base del pezón para descartar posibles secreciones.
- De las axilas. Puede hacerse con la paciente sentada o en decúbito supino.
- De las fosas supraclaviculares. Debe hacerse con la paciente sentada.

En el caso de palpase una **tumoración mamaria**, hay que hacer constar : localización en la mama, tamaño, consistencia, forma, si es móvil o no sobre planos profundos y superficiales (valoración de la piel próxima y su adherencia), si esta bien limitada o no, y si hay signos inflamatorios (calor, rubor). En el caso de **ganglios** palpables debe indicarse su localización, tamaño, consistencia y movilidad.

En el caso de **secreción por el pezón** debe valorarse : color (seroso, hemático, lechoso, purulento), si es líquido o cremoso. Debe constar si la secreción es uniorificial (suelen corresponder a procesos tumorales o intragalactofóricos) o pluriorificial (suelen corresponder a procesos funcionales o tratamientos farmacológicos).

## 1.7. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

Los hallazgos obtenidos por las distintas técnicas de diagnóstico por la imagen de la mama y áreas ganglionares, deben ser catalogados dentro de un sistema que informe del nivel de sospecha de malignidad y aconseje de cual es el manejo más adecuado de la lesión. El sistema más utilizado es el del Colegio Americano de Radiología, el sistema BI-RADS en su 5ª edición de 2013. Ver Tabla I.

Las pruebas de diagnóstico por la imagen de la extensión loco-regional son : la mamografía (MX), la ecografía y la RM mamaria.

<b>Categoría</b>	<b>Sospecha y recomendación</b>
<b>0</b>	Valoración incompleta. Se requieren estudios adicionales
<b>1</b>	Estudio normal. Seguimiento habitual para la edad de la paciente
<b>2</b>	Hallazgo benigno. Seguimiento habitual para la edad de la paciente
<b>3</b>	Hallazgo probablemente benigno. VPP<2%. Se recomienda seguimiento de corto intervalo (6, 12, 24 meses)
<b>4</b>	Lesión sospechosa de malignidad. Se recomienda biopsia 4A: VPP > 2-10%. 4B: VPP > 10-50%. 4C: VPP > 50-95%
<b>5</b>	Lesión altamente sospechosa de malignidad. Se recomienda biopsia VPP > 95%
<b>6</b>	Hallazgo maligno confirmado mediante biopsia Se recomienda tratamiento

Tabla I

Categorías del sistema BIRADS. VPP: valor predictivo positivo

### 1.7.1. MAMOGRAFÍA

La mamografía continua siendo la prueba prínceps en la detección de la patología mamaria, en pacientes sintomáticas y en mayores de 30 años, aunque en el caso de estas últimas suele ir complementada con ecografía.

Los principales signos mamográficos que suelen ir asociados a patología maligna son: nódulos, distorsiones de la arquitectura mamaria, microcalcificaciones agrupadas de distintas formas y tamaños, asimetrías, engrosamiento o retracción de piel y ganglios axilares sin centro graso o rotura capsular.

Desde hace varios años la **mamografía digital** directa se está imponiendo a la analógica y digital indirecta. Ofrece mayor resolución de contraste (mejor valoración de las mamas densas), una reducción de la dosis de radiación y la posibilidad de almacenamiento y transmisión a distancia. Sin embargo, sólo ha mostrado un mínimo aumento en la detección de CM en los patrones mamográficos no asociados a microcalcificaciones.

La **tomosíntesis** permite la visualización mamográfica por planos, disminuyendo la superposición de estructuras, con una dosis de radiación similar a la de la MX convencional. Se ha visto que permite un incremento en la detección de CM de hasta un 27% en pacientes asintomáticas (93).

La **mamografía con contraste** es una nueva modalidad prometedora de imagen mamaria. Consiste en la administración intravenosa de un agente de contraste yodado antes de la adquisición de las imágenes. Se basa en la atenuación de la radiación a medida que pasa por distintas estructuras, con la adquisición de una imagen de alta y baja energía. Se obtiene una imagen combinada en la que las áreas de absorción de contraste son mejoradas y las áreas de tejido normal suprimidas (94).

### 1.7.2. ECOGRAFÍA MAMARIA.

Se realiza con transductores de alta frecuencia, siendo la técnica de elección en pacientes sintomáticas de menos de 30 años. Es complementaria a la MX (aumenta la sensibilidad de ésta) y a la resonancia magnética (RM).

Indicada en pacientes sintomáticas y asintomáticas, así como para la evaluación “second look” de las imágenes obtenidas en la RM.

Herramientas complementarias en la ecografía permiten una mejor evaluación de las lesiones, la **elastografía** aporta información sobre su rigidez y el **doppler** valora la vascularización dentro y fuera de la lesión.

Debe valorar las mamas y las regiones axilares, siendo aconsejable la evaluación de las áreas supraclaviculares, cervicales y de la cadena de la mamaria interna.

Las imágenes mamarias más frecuentes son: nódulos, distorsiones y calcificaciones. Sobre los ganglios da información del número, localización, ecogenicidad, grosor de la cortical, así como aspecto y tamaño del hilio.

En neoadyuvancia además de la caracterización de la lesión mamaria y la valoración ganglionar, se utiliza para la colocación de marcadores radio-opacos en la lesión a tratar, para localizar y facilitar la cirugía en caso de RPC. La mejor correlación de la ecografía con la histología de la pieza quirúrgica es en la respuesta obtenida en los ganglios linfáticos.

### 1.7.3. RESONANCIA MAGNÉTICA

Esta basada en la neoangiogénesis tumoral. Tiene un rol importante en la valoración de las mamas densas, la evaluación del carcinoma lobulillar y el diagnóstico de enfermedad multifocal o multicéntrica.

Sus principales indicaciones son (95) :

- Valoración preoperatoria del carcinoma lobulillar infiltrante y carcinoma oculto con afectación regional o a distancia.
- Pacientes con enfermedad multifocal, multicéntrica o bilateral.
- Enfermedad de Paget del pezón.
- Estadificación loco-regional previa a cirugía o tratamiento neoadyuvante.
- Monitorización de respuesta al tratamiento neoadyuvante.
- Detección de recidiva loco-regional.
- Sospecha radiológica de rotura de prótesis (en este caso sin contraste).
- Sospecha de patología en un conducto galactofórico sin posibilidad de realizar galactografía.
- Pacientes de alto riesgo de CM.

La administración de un contraste paramagnético para evaluar la perfusión de los vasos sanguíneos y su permeabilidad, mejora la valoración de la respuesta a la QTN e incluso para algunos autores el tipo de respuesta puede tener incidencia sobre la SLE y la SG (96). Esta técnica tiene una elevada sensibilidad, aproximándose su valor predictivo negativo al 100%.

Las técnicas de difusión en resonancia magnética (RM) no precisan la administración de contraste, miden el movimiento browniano de las partículas de agua intercelular permitiendo la diferenciación entre tejidos benignos y malignos. El proceso de muerte celular inducido por el tratamiento provoca una ruptura de las membranas celulares, aumentando la difusión del agua (96).

Se utiliza para monitorizar la respuesta temprana a la QTN, con una elevada sensibilidad de predicción (97), y para identificar la posible enfermedad residual. Distingue de manera temprana las pacientes respondedoras de las no respondedoras y es superior en la delimitación de la enfermedad residual respecto a la mamografía y ecografía. Después de la primera dosis de QTN, la RM esta destinada a demostrar la presencia o ausencia de una respuesta metabólica al tratamiento en lugar de un cambio en el tamaño de la lesión (98).

#### 1.7.4. PRUEBAS DE EXTENSIÓN SISTÉMICA

- **Radiografía de tórax.** Proyección postero-anterior y perfil. Para la valoración de pulmones, mediastino y esqueleto torácico.
- **Ecografía abdominal.** Es la técnica de elección para la detección de metástasis hepáticas. Muchas veces debe complementarse con otras técnicas de imagen.
- **Gammagrafía ósea.** Para detectar lesiones en esqueleto óseo. Tiene alta sensibilidad y baja especificidad.
- **Tomografía computarizada (TC).** Para conocer si hay diseminación craneal, pulmonar, mediastínica, abdominal u ósea.
- **Tomografía por emisión de positrones (PET).** Se basa en el metabolismo de sustancias marcadas con isótopos radioactivos (habitualmente glucosa con fluor-18). Los equipos más modernos asocian además un TC (PET-TC). Indicado en tumores avanzados con alta sospecha de enfermedad diseminada. Tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98% para la detección de M1 (99). Ha demostrado mayor sensibilidad en el diagnóstico de pacientes con sospecha de recurrencia local o a distancia que el TC y la gamma ósea (100).

#### 1.7.5. VALORACIÓN DE RESPUESTA POR LA IMAGEN

Los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) y PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) se emplean para la evaluación de la respuesta al tratamiento administrado en tumores sólidos, mediante RM y PET respectivamente. Son criterios internacionalmente aceptados que definen guías específicas de imagen y reconocen la imagen como regla principal para la valoración de la respuesta al tratamiento primario (101)(102)(103).

## 1.8. DIAGNÓSTICO CITO-PATOLÓGICO

Actualmente la confirmación diagnóstica de las lesiones mamarias y del tejido ganglionar loco-regional de sospecha por clínica o por métodos de imagen, se realiza mediante punción biopsia con aguja gruesa o punción con aguja fina. Esto ha permitido reducir el número de cirugías diagnósticas y poder planificar el tratamiento más idóneo en cada caso antes de cualquier intervención.

### 1.8.1. MÉTODOS DE PUNCIÓN MAMARIA

#### **PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF).**

Técnica que permite obtener una muestra de células de la lesión para su análisis citológico, pero que con las nuevas técnicas de BAG no se utiliza actualmente para el diagnóstico de las lesiones mamarias.

Su sensibilidad varía entre un 70 y 90%, según los autores, no permitiendo la diferenciación entre lesiones in situ e infiltrantes (104).

#### **PUNCIÓN BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG).**

Es la técnica más utilizada para el diagnóstico de las lesiones mamarias. Se realiza con dispositivos automáticos, con agujas de corte tipo thrucut.

Puede realizarse guiada mediante estereotaxia, ecografía o RM, aunque también a mano alzada por exploración clínica en lesiones palpables.

Tiene un alto rendimiento diagnóstico, es una técnica rápida, y con pocas complicaciones. Su seguridad diagnóstica es elevada, debiendo hacerse una correlación entre el resultado patológico de la muestra, la imagen radiológica, ecográfica o por RM y la exploración clínica.

Esta indicada en todas las lesiones catalogadas por imagen de BI-RADS 4 ó 5, y en algunas BI-RADS 3. La complicación más frecuente es el hematoma.

### **BIOPSIA CON AGUJA GRUESA ASISTIDA POR VACÍO (BAV).**

Es una técnica ampliamente utilizada. Su indicación principal es en aquellos casos en que se precise un mayor volumen de muestra para confirmar un diagnóstico. Las principales indicaciones son: microcalcificaciones agrupadas y lesiones únicamente visibles por RM.

### **1.8.2. ESTUDIO GANGLIONAR REGIONAL**

#### **PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF).**

El estudio de los ganglios regionales tiene gran importancia para el planteamiento del tratamiento más idóneo en cada caso. Se realiza generalmente guiada por ecografía, es un método seguro, con escasa morbilidad, pero con alta especificidad y alto valor predictivo (105). Pueden aplicarse técnicas de IHQ en las extensiones.

Tiene gran importancia en la indicación en la cirugía del tejido ganglionar para indicar la técnica de la BSGC. Si la PAAF ganglionar axilar es positiva para células malignas en el diagnóstico inicial, no está indicado actualmente realizar en la cirugía la BSGC. Es la técnica más utilizada para la valoración ganglionar regional.

#### **PUNCIÓN BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG).**

Algunos autores prefieren utilizar esta técnica ya que aporta un diagnóstico más preciso. En el caso de neoadyuvancia con ganglios positivos en el diagnóstico, si en el ganglio sospechoso de afectación en que se ha realizado la BAG se coloca un marcador radio-opaco, se puede localizar en el momento de la cirugía. En estos casos, si se realiza una BSGC se puede localizar en el momento de la cirugía y valorar con más exactitud la respuesta al tratamiento administrado y disminuir la tasa de falsos negativos (106). Hay estudios pendientes de valoración de esta técnica ya que si el ganglio centinela coincidiera con el ganglio marcado y éste fuera negativo después del tratamiento, podría obviarse la linfadenectomía.

## 1.9. ESTUDIO DE EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Para descartar si existe diseminación a distancia de la enfermedad se utilizan pruebas de imagen de las localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia por CM. Las más utilizadas: la radiografía de tórax, la ecografía hepática, el TC tóraco-abdominal y la gamma ósea, a pesar de que ésta última es muy sensible y poco específica.

El PET dada su alta capacidad para identificar lesiones metastásicas esta indicado en los casos en que las técnicas de imagen convencionales son equívocas o sospechosas, en casos localmente avanzados o ante la sospecha de recurrencia. Es capaz de caracterizar le lesión primaria y sus metástasis, seleccionando de manera individual cada lesión y la respuesta al tratamiento realizado en caso de QTN.

Un metaanálisis sobre quince estudios sugiere que el PET tiene una alta sensibilidad y especificidad en la detección temprana de respuesta o no respuesta a la QTN (107).

En caso de QTN el PET es más sensible que el resto de las pruebas de imagen en la valoración de la respuesta ganglionar en caso de ganglios positivos iniciales, pero no es aceptable realizar una re-estadificación ganglionar con esta técnica.

La disminución de la captación por PET después de QTN, parece ser un predictor independiente de la supervivencia en pacientes que presentan lesiones iniciales localmente avanzadas o con características inflamatorias (108).

## 1.10. CLASIFICACIÓN HISTO-PATOLÓGICA.

Según la clasificación de la OMS de 4ª edición de 2012, los tumores de la mama pueden clasificarse en (109):

### **TUMORES EPITELIALES.** Ver Tabla II.

El carcinoma infiltrante de mama NST (no special type. Ver Figura 4) se conoce como **carcinoma ductal infiltrante**, es el más frecuente, pero no es una entidad bien definida, engloba a un grupo heterogéneo de tumores sin características específicas para clasificarlo en un tipo histológico específico.

El segundo tipo histológico en frecuencia es el **carcinoma lobulillar infiltrante**, que en muchas ocasiones es multicéntrico y bilateral.

Otros tipos tumorales epiteliales son: el carcinoma tubular, cribiforme, mucinoso, micropapilar infiltrante, metaplásico, con hallazgos medulares o con diferenciación apocrina y tipos menos frecuentes entre los que destaca el carcinoma papilar infiltrante y el adenoide quístico.

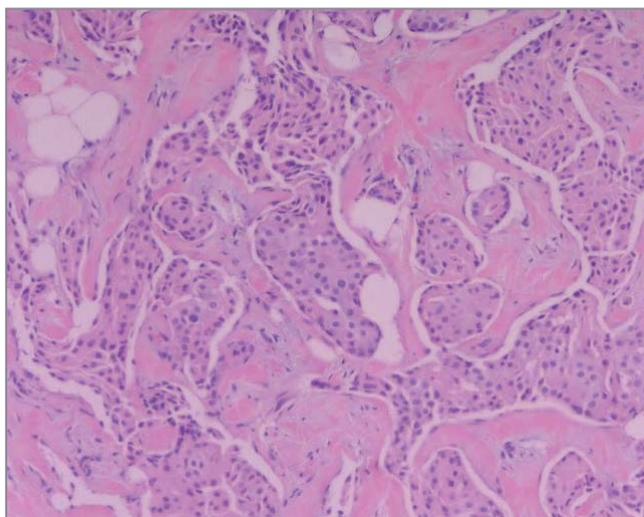


Figura 4

Imagen patológica de NST (Carcinoma ductal infiltrante).

<b>Tumores epiteliales de mama</b>
Carcinoma microinfiltrante
Carcinoma invasivo de tipo no especial (NST)
Carcinoma lobular infiltrante
Carcinoma tubular
Carcinoma cribiforme
Carcinoma mucinoso
Carcinoma con hallazgos medulares
Carcinoma con diferenciación apocrina
Carcinoma con células en anillo de sello
Carcinoma micropapilar infiltrante
Carcinoma metaplásico
Otros tipos raros: Carcinoma secretor Carcinoma papilar infiltrante Carcinoma de células acinares Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma polimorfo Carcinoma oncocítico Carcinoma rico en lípidos Carcinoma de células claras rico en glucógeno Carcinoma sebáceo Carcinoma tipo glándula salival/anejo cutáneo Carcinoma adenoide quístico

Tabla II.

Clasificación de los tumores epiteliales de mama según la OMS (109)

### **TUMORES MESENQUIMALES.**

Presentan diferenciación de otras estructuras mamarias no glandulares, pudiendo ser benignos o malignos: miofibroblastoma, hemangioma, angiomatosis, lesiones vasculares atípicas, hiperplasia pseudoangiomatosa, neurofibroma, schwannoma, lipoma, angiolipoma, liposarcoma, angiosarcoma, rabdomyosarcoma, osteosarcoma, leiomioma, leiomyosarcoma

### **TUMORES FIBROEPITELIALES.**

Fibroadenoma, hamartoma, tumor Phyllodes benigno, maligno y de pronóstico incierto. El tumor phyllodes maligno es una lesión mixta de componente epitelial y estromal, con malignización del componente mesenquimal.

### **TUMORES DEL PEZÓN.**

Incluye adenomas y enfermedad de Paget del pezón (considerada esta última una lesión in situ).

### **LINFOMA MALIGNO.**

Los procesos linfoproliferativos pueden originarse en los ganglios linfáticos intramamarios o ser un proceso secundario de una diseminación linfática sistémica.

### **TUMORES METASTÁSICOS.**

Los más frecuentes son los procesos linfoproliferativos, melanoma, tumores de ovario, renales y de tiroides.

### **TUMORES DE MAMA EN EL VARÓN.**

### **ENTIDADES CLÍNICAS**

Carcinoma inflamatorio y bilateral de mama.

## **1.11. SUBTIPOS INTRÍNSECOS EN CÁNCER DE MAMA.**

### **1.11.1. CLASIFICACIÓN MOLECULAR.**

En el CM hay un gran número de genes que participan en el crecimiento, diferenciación y muerte celular. Perfiles de expresión génica permiten identificar la actividad de estos genes. Los genes estudiados están relacionados con la expresión de RE, de Her2 y de la proliferación.

Estudios de expresión génica han identificado varios tipos de CM diferentes en cuanto a su pronóstico y las dianas terapéuticas que expresan, definiendo fenotipos biológicamente distintos, que podrían derivar de células progenitoras diferentes (110).

Charles M. Perou publicó en el año 2000 una nueva clasificación del CM mediante microarrays, definiendo 5 subtipos: Luminal A, Luminal B, Basal like, Her2 positivo y normal like (sobreexpresan genes propios de las células mioepiteliales normales).

La caracterización molecular del CM da información pronóstica y predictiva, cada subtipo tiene una evolución clínica diferente y precisa de un tratamiento adecuado (111). Dado el elevado coste de estos estudios con frecuencia se utiliza una clasificación subrogada basada en la IHQ: estado de los RH, amplificación-sobreexpresión de Her2 y estado del marcador de proliferación Ki-67.

El subtipo intrínseco en el momento del diagnóstico proporciona una información pronóstica y predictiva útil para los pacientes tratados con QTN. El beneficio absoluto de la quimioterapia en el CM temprano con ganglios clínicamente negativos, podría ser bajo si se prevé un bajo riesgo genético en el momento del diagnóstico (112).

Existen cuatro subtipos intrínsecos de CM:

### **LUMINAL A.**

Generalmente son lesiones diploides con pocas alteraciones cromosómicas. Tienen baja expresión de genes proliferativos (MKI-67) y de agrupación de genes Her2, pero alta expresión de genes luminales (de RE y RP) (79). En un 45% de los casos tienen mutación del gen que codifica la proteína fosfaditilinositol 3 quinasa (PIK3CA) y sólo en un 12% del gen supresor p53.

### **LUMINAL B**

Son generalmente lesiones aneuploides, y hasta en un 60% presentan amplificación del gen de la ciclina D1, implicada en el favorecimiento de la progresión del ciclo celular. Tienen alta expresión de genes proliferativos (MKI-67) y luminales del RE, pero suelen tener menor expresión del gen del RP (79). Aproximadamente el 29% de estos tumores tienen mutaciones en los genes PIK3CA y p53, con amplificación-sobreexpresión de Her2 en un 30%.

### **HER2 ENRIQUECIDO**

Son lesiones aneuploides con un gran número de mutaciones y alteraciones cromosómicas. Tienen alta expresión de genes relacionados con Her2 y proliferativos (MKI-67), pero baja o nula expresión de genes luminales. Son frecuentes las mutaciones en los genes p53 y PIK3CA. No todos los tumores Her2 positivo son Her2 enriquecido, ya que se deben considerar aquellos subtipos luminales con amplificación-sobreexpresión de Her2.

### **BASAL-LIKE (“TRIPLE NEGATIVO”)**

Es una enfermedad heterogénea, pudiéndose considerar varios subtipos, los más estudiados: basal-like con similitud en expresión génica a las células epiteliales basales del tejido mamario normal, el subtipo intrínseco claudin-low que confiere un peor pronóstico (113) y otros que sobreexpresan genes de respuesta inmune con mejor pronóstico (114). En el último consenso de St Gallen se han referenciado 7 distintos grupos de lesión triple negativa, que

presentan distinta respuesta clínica a la QTN (85). El tipo basal-like tiene expresión muy baja de genes luminales o Her2 y una elevada expresión de genes relacionados con la capa basal de la epidermis y genes proliferativos (MKI-67). Son frecuentes las alteraciones en el gen p53 y con menor frecuencia en el PIK3CA. El subtipo basal-like se ha relacionado con las mutaciones hereditarias de BRCA1.

En estudios clínicos fase III se ha demostrado que el valor pronóstico y predictivo de los subtipos intrínsecos es independiente del tratamiento realizado y del estado hormonal de la paciente. El subtipo luminal A tiene un mejor pronóstico que los demás subtipos independientemente del tamaño tumoral y de la afectación ganglionar axilar.

El tratamiento neoadyuvante con IA ha mostrado mediante la valoración de Ki-67 pre y post-tratamiento tasas similares de beneficio en subtipos luminales A y B (115).

No se ha demostrado el beneficio de la poliquimioterapia adyuvante según el subtipo intrínseco, aunque se asume que será mayor en aquellos casos con un riesgo basal mas elevado de recidiva.

Sí que se ha demostrado el beneficio de la poli-QTN con antraciclinas y taxanos, el subtipo luminal A es el que obtiene menores tasas de RPC, seguido del luminal B, el basal-like y el Her2 enriquecido (sin tratamiento anti-Her2) (116).

## CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA SUBROGADA DE LOS SUBTIPOS INTRÍNSECOS.

En la práctica clínica se intenta incorporar estos subtipos intrínsecos moleculares a otra técnica de laboratorio más asequible, la IHQ. En los consensos de St. Gallen se han propuesto clasificaciones basadas en la determinación IHQ de RE, RP, Her2 y Ki-67 (todavía sin “cutpoint óptimo”) (117)(118)(119).

Esta clasificación no es totalmente concordante con la basada por técnicas moleculares y para muchos autores se considera insuficiente para poder considerar el verdadero subtipo intrínseco, ya que no hay suficientes estudios que hayan comparado las dos técnicas.

En la Tabla III quedan reflejados los valores inmunohistoquímicos de la clasificación subrogada del Consenso de St. Gallen de 2013 (118).

	RE	RP	Her2	Ki-67
<b>Luminal A</b>	Positivo	Positivo	Negativo	< 14%
		> 20%		Entre 14-19%
<b>Luminal B Her2 -</b>	Positivo	Positivo	Negativo	< 20%
		< 20%		Entre 14-19%
<b>Luminal B Her2+</b>	Positivo	Indiferente	Positivo	Indiferente
<b>Her2</b>	Negativo	Negativo	Positivo	Indiferente
<b>Triple negativo</b>	Negativo	Negativo	Negativo	Indiferente

Tabla III.

Clasificación patológica subrogada de los subtipos intrínsecos (118)

En el último consenso de St Gallen del 2015, la clasificación se basó en: triple negativo, Her2 positivo con RH positivos o negativos y RH positivo con receptor de baja proliferación (luminal A) o alta proliferación (luminal B) (85). Ver Tabla IV.

	<b>RE</b>	<b>RP</b>	<b>Her2</b>	<b>Ki-67</b>
<b>Luminal A-like</b>	Alta expresión	> 20%	Negativo	< 20%
<b>Luminal B-like</b>	Baja expresión	≤ 20%	Negativo	≥ 20%
	Baja expresión	≤ 20%	Positivo	≥ 20%
<b>Her2 enriquecido</b>	Negativo	Negativo	Positivo	Indiferente
<b>Triple negativo</b>	Negativo	Negativo	Negativo	Indiferente

Tabla IV  
Tipos moleculares. Consenso de St Gallen 2015 (85)

### 1.11.2. FIRMAS GENÉTICAS.

Los progresos en las técnicas genéticas han permitido definir unos perfiles de expresión génica en el CM, para poder realizar un diagnóstico y un pronóstico de la enfermedad, que tendrá un impacto sobre el tratamiento.

Las técnicas utilizadas para su determinación son ADN microarrays y PCR. La cuantificación de ciertos genes y la aplicación de unos coeficientes según su valor predictivo, han dado lugar a los llamados test genéticos predictivos.

En la actualidad hay diferentes test utilizados en la práctica clínica:

#### **TEST MAMMAPRINT® .**

Cuantifica la expresión de 70 genes relacionados con el control del ciclo celular, invasión, metástasis y angiogénesis. Ha sido validado inicialmente en

tejido fresco y actualmente se aplica en tejido fijado en formol o incluido en parafina.

Clasifica a los CM en fase inicial en dos grupos pronóstico de SLE : de bajo riesgo (SLE superior al 90% a los 10 años) y alto riesgo (SLE inferior al 90% a los 10 años).

Forma parte de la plataforma Symphony que incluye 3 firmas genéticas : MammaPrint<sup>®</sup>, Blueprint<sup>®</sup> (80 genes, clasifica en subtipos moleculares Luminal, Her2 y Basal-like) y TargetPrint<sup>®</sup> ( evalúa la expresión del ARNm de RE, RP y Her2 ).

Tiene una precisión relativa del 99%, una reproductibilidad del 99% y una variabilidad máxima del 5%. Trabajos retrospectivos confirman su valor pronóstico en afectación axilar metastásica de 1 a 3 ganglios en pacientes post-menopáusicas (120).

En el estudio multicéntrico, fase III, randomizado, realizado en 6.693 pacientes en estadios iniciales de CM, se determinó el riesgo clínico mediante una versión modificada de Adjuvant Online y el riesgo genómico utilizando la firma de 70 genes. Las pacientes con bajo riesgo clínico y genómico no recibieron quimioterapia adyuvante (QTA), pero las que presentaban alto riesgo clínico y genómico si que la recibieron. Cuando el riesgo clínico fue alto y el genómico bajo la diferencia en la SLE a los 5 años de seguimiento fue del 1,5% (95,9% con QTA vs 94,4% sin QTA). En el caso de riesgo clínico bajo y genómico alto no se vio ventaja en la administración de QTA (95,8% SLE a los 5 años de seguimiento vs 95,0 sin QTA). En pacientes de alto riesgo clínico la valoración de 70 genes podría conducir a una reducción de la administración de QTA de un 46,2% (121).

### **TEST ONCOTYPE DX<sup>®</sup>.**

Es el primer test validado clínicamente. Cuantifica la expresión de 21 genes en muestras tisulares incluidas en parafina por PCR.

Clasifica a las pacientes según el riesgo de recidiva en bajo riesgo, riesgo intermedio o alto, según el valor del *Recurrence Score* menor de 18, entre 18 y 30 y mayor o igual a 31.

Da información pronóstica del riesgo a 10 años de posible recidiva a distancia y es predictivo del beneficio de la quimioterapia tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno, en pacientes RE positivo, Her2 negativo y sin afectación ganglionar o con 1 a 3 ganglios positivos, tanto en pacientes premenopáusicas como en postmenopáusicas. En un estudio realizado en 10,273 pacientes en las que el 15,9% tenía una puntuación de recurrencia entre 0 y 10 (bajo riesgo), se vieron diferencias significativas entre estas dos cohortes ( $p < 0,001$ ) en cuanto a la edad (mediana 58 años frente a 55 años), al estado menopáusico (70% vs 64%), a los RP (98% vs 92%) y al tipo de cirugía primaria (70% vs 64%) (122).

En un meta-análisis sobre 23 estudios se ha demostrado que cambia el tratamiento adyuvante en un 33.4% de las pacientes (123).

En el estudio prospectivo transGeicam en pacientes con ganglios axilares negativos y RH positivos, el cambio de tratamiento adyuvante fue del 32% (en un 59% de los casos de recurrence score bajo, en el 35% cuando fue intermedio y en el 6% en caso de recurrence score alto) (124).

### **ENDOPREDICT**

Como los otros test esta indicado en pacientes con CM precoz, RE positivo y Her2 negativo en pacientes pre y postmenopáusicas.

Se basa en la cuantificación de la expresión 8 genes relevantes mediante técnica PCR. Ha demostrado su fiabilidad predictiva tanto en la BAG-BAV como en la pieza quirúrgica (125).

### **PAM50/PROSIGNA**

Mide la expresión de 50 genes del ARN obtenido en tejidos fijados en formalina o incluidos en parafina.

Cuando se comparó la valoración de este test para identificar los 4 subtipos moleculares descritos por Perou (111) versus la clasificación molecular de un microarray de  $\approx 2.000$  genes del ARN obtenido de tejido fresco, la correspondencia fue del 93%.

Este test proporciona información biológica y pronóstica de cada paciente. El valor predictivo se llama ROR (Risk of Recurrence) y calcula un score desde cero que se considera de buen pronóstico, a 100 que es considerado el de peor pronóstico.

Sus indicaciones actuales son : identificación del subtipo intrínseco según las recomendaciones de St. Gallen y predicción de pronóstico (85).

La clasificación de los subtipos intrínsecos por PAM50 tiene una correlación modesta con los subtipos clínicos definidos por IHQ. En la práctica clínica, la clasificación por IHQ es la que se utiliza para la toma de decisiones terapéuticas, mientras que la molecular es por ahora experimental.

En un estudio reciente sobre la predicción de respuesta previa al tratamiento sobre tejido obtenido por BAG, solamente se obtiene información adicional útil en casos Her2 positivo cuyo tratamiento se base en poliquimioterapia asociada a trastuzumab (anticuerpo monoclonal murino humanizado anti-Her2) (126).

## 1.12. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

### 1.12.1. INDICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El mejor tratamiento para el CM es el que combina tratamientos loco-regionales para reducir el volumen tumoral, y sistémicos para disminuir el número de células tumorales que pueden estar diseminadas incluso en los estadios iniciales. Lo más importante es cual puede ser la combinación de tratamientos más beneficiosa, es decir, cual es el momento óptimo para realizar la cirugía y cuales los tratamientos sistémicos más efectivos.

En un principio la QTN estaba indicada para aquellos casos de lesiones localmente avanzadas en los que no había indicación de cirugía: carcinoma inflamatorio, lesiones con afectación de piel y/o pared torácica y casos con afectación linfática axilar con ganglios fijos a estructuras vecinas no resecables quirúrgicamente.

Aceptado el tratamiento quirúrgico conservador de la mama como tratamiento local idóneo en el CM, en los casos con una mala relación entre el tamaño del tumor y el de la mama que dificultara en el momento del diagnóstico la cirugía de conservación de la misma, se vio la utilidad de la QTN para aumentar la tasa de cirugías conservadoras.

En estudios con lesiones tributarias de cirugía inicial en que se administró QTN, no se vieron diferencias significativas en el pronóstico de la enfermedad, comparando la administración de la quimioterapia antes o después del tratamiento quirúrgico (127)(128).

La visión global en cada caso por cada uno de los especialistas que van a realizar el tratamiento es básica, siendo recomendable realizar la valoración dentro de una unidad multidisciplinar. La valoración conjunta del clínico, el

radiólogo, el oncólogo médico y el radioterapeuta va a conseguir la realización del mejor tratamiento en cada caso.

Antes de iniciar cualquier tratamiento debe valorarse la fertilidad en pacientes premenopáusicas y en pacientes jóvenes su deseo genésico.

También debe tenerse en cuenta el riesgo hereditario de CM, para remitir en caso necesario a la paciente a la unidad de consejo genético.

**LOS OBJETIVOS** de la QTN son :

- Lograr **un mejor control de la enfermedad**, reduciendo el tamaño tumoral. La consecuencia es un incremento en la tasa de cirugías conservadoras, logrando conservar la mama incluso en los casos en que inicialmente no hubiera sido posible. Conseguir una cirugía con márgenes negativos en el caso de lesiones localmente avanzadas no tributarias de cirugía inicial (por la extensión loco-regional de la enfermedad y signos inflamatorios).
- **Eliminar las células circulantes sueltas**, disminuyendo así la tasa de recaídas, logrando un aumento de la SLE y supervivencia global (SG
- **Valoración de la respuesta in vivo** al tratamiento sistémico realizado. Da información pronóstica y predictiva.

La posibilidad de progresión durante el tratamiento es baja, entre 3-7% (129), debiendo plantear en estos casos la cirugía lo antes posible.

**LAS CONDICIONES** para realizar la QTN son :

- Realizarla en una **unidad multidisciplinar**.
- **Valoración inicial conjunta**: Radiólogo-cirujano-oncólogo-radioterapeuta.
- Tener el **diagnóstico histológico** de la lesión obtenido mediante BAG o BAV, para poder realizar el perfil inmunohistoquímico o molecular y aplicar el tratamiento sistémico más idóneo.

- **Descartar enfermedad sistémica** grave. Debe considerarse la edad de la paciente y su expectativa de vida.

#### **INDICACIONES ACTUALES** de la QTN :

- Carcinoma inflamatorio y localmente avanzado (**estadios IIIA y IIIB** de la clasificación TNM)
- Estadios iniciales con lesiones de más de 20 mm (**cT2-3 cN0-1 cM0**) (130), en los que no es posible inicialmente un tratamiento quirúrgico conservador con un buen resultado estético, pero, que en el caso de que hubiera una reducción tumoral podrían beneficiarse de la conservación de la mama. En los casos de lesiones con microcalcificaciones extensas la posibilidad de cirugía conservadora va a ser baja, así y todo, actualmente debe valorarse la IHQ de la lesión para la decisión del primer tratamiento. También debe considerarse que las lesiones lobulillares infiltrantes tienen generalmente una tasa de respuesta menor (131).
- Actualmente la indicación de QTN viene condicionada por el **perfil inmunohistoquímico o molecular** de la lesión. Las lesiones con más respuesta patológica son las triple negativas, las lesiones de alto grado con Ki-67 elevado (132) y las que sobreexpresan Her2 debido a la incorporación de terapias biológicas específicas (133).

### 1.12.2. OPCIONES DE TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE

La QTN se inició 1973, en pacientes inoperables en el momento del diagnóstico. Las mayores respuestas se han obtenido con la combinación de dos o más agentes quimioterápicos.

Desde 1980 la administración de QTN ha aumentado en pacientes con CM en estadios precoces, en base a los buenos resultados obtenidos en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Se identificaron 14 ensayos controlados aleatorios que incluyeron 5500 pacientes en estadios precoces. La QTN no aumentó la SLE ni la SG, en comparación con la quimioterapia adyuvante (QTA), pero ofreció información oncológica y una reducción en la extensión de la cirugía. Algunos efectos adversos y la cardiotoxicidad fueron menos frecuentes en mujeres con QTN, no existiendo diferencias significativas en las complicaciones postquirúrgicas (134).

Las pacientes con RPC en la cirugía tienen un pronóstico más favorable, en comparación de aquellas en que ha quedado enfermedad invasiva residual (128)(128).

Actualmente la elección de fármacos y regímenes de quimioterapia deben basarse en la biología tumoral y los subtipos intrínsecos. El subtipo intrínseco en el momento del diagnóstico proporciona una información pronóstica y predictiva de respuesta al tratamiento sistémico, siendo el beneficio mayor en los casos de ganglios negativos y bajo índice de proliferación.

Los regímenes de elección para QTN son aquellos basados en antraciclinas (135), aunque con la adición de taxanos se ha demostrado que se puede aumentar la tasa de respuesta clínica y patológica completas, pero sin modificar la SLE y SG de las pacientes (136). Múltiples ensayos han apoyado la adición de taxanos al tratamiento neoadyuvante, observando un aumento en

la RPC tanto en la mama como en la axila, pudiendo predecir el resultado favorable a largo plazo (137).

Paclitaxel puede provocar reacciones de hipersensibilidad y neuropatía periférica, pero unido a albúmina (nab-paclitaxel) minimiza estas toxicidades, aumenta la concentración media máxima de paclitaxel libre y su concentración intratumoral (138).

La adición de capecitabina a antraciclinas y taxanos en un estudio sobre 1.421 pacientes no ha demostrado aumentar la tasa de cirugía conservadora (139).

En otro estudio sobre 1.206 pacientes, tampoco ha tenido impacto positivo sobre el tratamiento conservador la adición de gemcitabina o capecitabina, aunque en este mismo estudio en que se randomizaba a las pacientes a recibir o no bevacizumab (inhibidor de la angiogénesis) en los primeros seis ciclos de quimioterapia, sí que la adición de bevacizumab aumentaba la tasa de RPC (140).

También en otros estudios la adición de bevacizumab a la QTN con antraciclinas y taxanos aumentó la tasa de RPC. En un estudio en 1.498 pacientes con lesiones Her2 positivas o Her2 negativas con ganglios axilares positivos, la adición de bevacizumab al tratamiento con antraciclinas y taxanos aumento la RPC global (14,9% vs 18,4%), siendo la mejora más notable en tumores triple negativos (27,9% vs 39,3%), aunque sin poder demostrar un aumento en la tasa de tratamientos conservadores de la mama (66,6% en los dos grupos), pero con una mayor incidencia de efectos tóxicos grado 3-4 (141).

No debe iniciarse una QTN sin tener una biopsia previa de la lesión. Actualmente la valoración IHQ es imprescindible para saber cual podría ser el tratamiento de elección en cada caso. Los tumores de alto grado con Ki-67 elevado son más sensibles a la quimioterapia, pudiendo ser considerado este marcador en estudios recientes como una herramienta útil en la predicción de la RPC (142)(143).

Para los tumores con sobreexpresión-amplificación de Her2 hay fármacos que inactivan selectivamente la vía de señalización de Her2. La adición de trastuzumab en QTN o QTA durante un año, reduce las recurrencias, (particularmente las que se producen a distancia) casi en un 50% (144). En un estudio sobre dos ensayos que compararon la QTA con o sin trastuzumab en mujeres con CM Her2 positivo, la SLE y SG aumentaron del 33% al 52% y del 24% al 41% respectivamente (145).

En lesiones localmente avanzadas, la administración neoadyuvante de trastuzumab de manera concomitante a la QTN basada en antraciclinas y taxanos, aumenta la tasa de RPC hasta un 48% (133), reduciendo además el riesgo de recaída sin aumentar la cardiotoxicidad.

En otro estudio randomizado a recibir o no de forma concomitante trastuzumab a la QTN, se vio que en los casos en que el tratamiento se había realizado con trastuzumab había un aumento en la RPC (43 vs 20% de las pacientes que no lo habían recibido), con una reducción de la recaída del 26 vs 39% y una tendencia a la baja en la mortalidad (13 vs 20%) (146).

En un ensayo clínico multicéntrico fase II, la adición de trastuzumab a la QTN, demostró que la SLE y la SG fueron significativamente mejores en las pacientes que habían obtenido una RPC, frente a las que persistía enfermedad residual ( $p = 0,013$ )(147).

Como ya se demostró en adyuvancia, para obtener el máximo beneficio la duración del tratamiento con trastuzumab debe ser de un año (144).

En un estudio internacional, multicéntrico, randomizado, abierto, de fase III en 5.102 pacientes con CM precoz, la administración de un año de trastuzumab proporcionó beneficio significativo en la SLE y la SG en comparación a la no administración. Además, dos años de trastuzumab adyuvante no fue más efectivo que el tratamiento durante un año (148).

Dada la heterogeneidad clínica de las lesiones Her2 positivo, y la existencia de resistencias a trastuzumab, se han introducido recientemente otros agentes biológicos como pertuzumab (anticuerpo monoclonal murino humanizado anti-Her2) o lapatinib (inhibidor de tirosinkinasa).

En un ensayo multicéntrico fase II, en lesiones Her2 positivas, tributarias de cirugía inicial, localmente avanzadas o inflamatorias, la combinación de cuatro ciclos de pertuzumab neoadyuvante cuando se combina con trastuzumab y docetaxel, obtiene una mayor tasa de RPC, frente a la combinación de sólo trastuzumab o pertuzumab con docetaxel o la doble inhibición de Her2 sin antraciclinas (149). En este ensayo, el brazo que realiza tratamiento con taxano y doble bloqueo de Her2, obtiene a los 5 años de seguimiento una tasa de SLE superior a los otros brazos de tratamiento (150).

En otro ensayo fase II en lesiones con características semejantes, la combinación de tres ciclos de fluoracilo-epirrubicina-ciclofosfamida (FEC) con docetaxel, y pertuzumab, seguido de tres ciclos de docetaxel, trastuzumab y pertuzumab, obtiene mejor tasa de RPC frente a tres ciclos de FEC seguido de tres ciclos de docetaxel, trastuzumab y pertuzumab o a seis ciclos de docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab (151).

La sustitución de trastuzumab por lapatinib no parece aportar más tasa de RPC (152). En un ensayo randomizado fase III en lesiones de más de 2 cm, la combinación de seis dosis de lapatinib y trastuzumab más paclitaxel por doce dosis, obtuvo mayor tasa de RPC que la combinación de sólo lapatinib o trastuzumab con paclitaxel (153).

En otro ensayo randomizado fase III, la combinación de cuatro ciclos de adriamicina-ciclofosfamida y paclitaxel más trastuzumab y lapatinib obtuvo mayor tasa de RPC que el mismo tratamiento quimioterápico con sólo trastuzumab o lapatinib, tanto en RH positivos y negativos, a pesar de considerar que las diferencias entre ellos no son significativas (154).

En estos estudios las tasas de RPC más altas se obtienen al combinar quimioterápicos con trastuzumab y lapatinib, aunque no se haya demostrado un incremento en la cirugía conservadora (155)(156).

En una combinación sobre datos individuales de cinco ensayos clínicos que incluían 967 pacientes se ha valorado el valor predictivo de las mutaciones de PIK3CA en lesiones Her2 positivo, evaluando la RPC, la SLE y la SG. Las pacientes recibieron quimioterapia basada en taxanos con trastuzumab, lapatinib o la combinación de ambos. La tasa de RPC global fue menor en los casos de mutación de PIK3CA en comparación de los que no tenían mutación (16,2% y 24,2% respectivamente), siendo también menor en los casos de RH positivos (7,6% - 24,2%) respecto a los casos con RH negativos (27,2% - 36,4%). Las pacientes que recibieron tratamiento con doble bloqueo anti-Her2 obtuvieron las mayores respuestas respecto a las que recibieron solo trastuzumab o lapatinib (16,7% - 39,1% en doble bloqueo, 20,3% - 27,1% con trastuzumab y 11,3% - 16,9% con lapatinib). Con una mediana de 47 meses de seguimiento no hubo diferencias significativas en la SLE entre las pacientes con mutación y las que no la tenían, aunque con peor pronóstico para aquellas con RH positivos (157).

Para los tumores triple negativos, la combinación de la quimioterapia estándar con carboplatino podría ser una opción para aumentar la tasa de respuesta, dados los resultados obtenidos en adyuvancia.

En un ensayo fase II sobre pacientes en estadio II o III, con lesiones triple negativo o Her2 positivo, que recibieron paclitaxel y doxorubicina liposomal no pegilada, de forma concomitante se administró a los triple negativo bevacizumab y a los Her2 positivo trastuzumab y lapatinib. Se randomizaron al azar a recibir este tratamiento o este tratamiento más carboplatino. Las pacientes triple negativo tuvieron una RPC de 36,9% sin carboplatino frente al 53,2% con carboplatino. Las pacientes Her2 positivo no obtuvieron beneficio de la administración de carboplatino (36,8% sin carboplatino frente al 32,8% con

carboplatino). En el seguimiento a 3 años, la SLE con carboplatino fue del 85,5% y sin carboplatino del 76,1% (158).

En un ensayo fase II en pacientes triple negativas que recibieron tratamiento quimioterápico con paclitaxel por doce dosis y doxorubicina-ciclofosfamida por cuatro dosis, se randomizaron en cuatro grupos: no recibir otro tipo de tratamiento, solo bevacizumab, solo carboplatino o la combinación de ambos. La adición de cualquiera de estos agentes aumentó significativamente la tasa de RPC en la mama y en la valoración conjunta de mama y axila. La adición de la combinación de bevacizumab y carboplatino obtuvo las mayores tasas de respuesta con RPC del 67% en la mama y 60% en mama y axila (159).

### **1.12.3. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

La exploración clínica, la mamografía y la ecografía tienen limitaciones para evaluar la respuesta obtenida. La respuesta patológica es un factor predictivo de recaída a distancia en pacientes con enfermedad residual (160).

La valoración de la respuesta debe ser precoz y durante el tratamiento, para poder monitorizarla y cuantificarla.

El riesgo de progresión durante la QTN es bajo, entre un 3 y 7% de los casos (129), es difícil de prever, exige una rápida valoración de la necesidad de finalizar el tratamiento sistémico, de una exploración radiológica y de un planteamiento quirúrgico.

Realizar una valoración clínica y radiológica dará información sobre la respuesta obtenida para la decisión del tipo de cirugía. La valoración patológica, dará información sobre la respuesta global al tratamiento y la posibilidad de poder comparar las posibles diferencias inmunohistoquímicas entre la histología inicial obtenida por BAG o BAV y la de la pieza quirúrgica, si las hubiere.

## VALORACIÓN CLÍNICA.

La valoración clínica debe realizarse a lo largo de todo el tratamiento sistémico, tanto de la mama como de los territorios ganglionares. Al final del tratamiento se valorará la respuesta máxima obtenida.

La respuesta clínica a la QTN según la Union for International Cancer Control (UICC) se puede clasificar en (161):

- Respuesta clínica completa (RCC). Ausencia de evidencia clínica de tumoración.
- Respuesta clínica parcial (RCP). Disminución en un 50% o más de los dos diámetros perpendiculares mayores de la lesión inicial.
- Progresión clínica (PROGC). Aumento de más del 50% de la lesión inicial
- Estabilidad clínica (EEC). Cuando no se cumplieron ninguna de las tres valoraciones anteriores.

## VALORACIÓN POR IMAGEN

### VALORACIÓN DE LA RESPUESTA POR RM.

Actualmente la RM se considera la prueba más sensible para medir la enfermedad residual después del tratamiento primario (162).

La máxima información sobre la respuesta radiológica se obtiene con una RM basal antes del inicio del tratamiento y otra al final del mismo, incluso algunos autores recomiendan realizar un estudio intermedio para poder monitorizar mejor la respuesta al tratamiento, identificando así las pacientes respondedoras de las no respondedoras.

La RM puede sobreestimar o infravalorar la enfermedad residual debido a fenómenos de inflamación, reducción parcheada de la lesión o la presencia de carcinoma in situ residual. En el caso de sobreestimación podría influir en la extirpación quirúrgica más amplia de lo necesario que afectaría a la cosmésis

final o daría lugar a la práctica de mastectomía. La infravaloración podría dar lugar a márgenes positivos en la cirugía conservadora y plantear una segunda cirugía de ampliación de márgenes o mastectomía.

En un metaanálisis sobre 25 estudios, la predicción mediante RM de la RPC tuvo una alta especificidad (90,7%) y una menor sensibilidad relativa (63,1%) (163).

La valoración de la RM no es igual para todos los subtipos tumorales, la monitorización de la respuesta es eficaz en la enfermedad triple negativo y en la Her2 positivo, pero es más inexacta en el caso de lesiones luminales, sobre todo en aquellas con Her2 negativo (164)(165).

El tamaño de la respuesta obtenida en la RM se ha comparado con el tamaño patológico de la pieza quirúrgica, y así mismo se ha correlacionado con la proliferación Ki-67. En los casos de Ki-67 superior al 40%, hay poca diferencia entre la valoración del tamaño residual por RM y del patológico de la pieza quirúrgica (entre 8 y 11 mm), pero en los casos en que Ki-67 es inferior o igual a 10 las diferencias entre las dos valoraciones son altas (entre 39 y 51 mm) (166).

Para valorar la respuesta al tratamiento es necesario la estandarización de unos criterios de evaluación con unos resultados que sean objetivos. En 1979 se consensuan los criterios de la OMS para la evaluación de la respuesta, basados en que la reducción del tamaño tumoral tenía una relación directa con el efecto del tratamiento, adoptando la imagen como la herramienta para medir la respuesta (167).

En el año 2000 se proponen modificaciones de los criterios de la OMS, en una tarea conjunta entre la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y el National Cancer Institut de USA y Canada, surgiendo

los criterios RECIST. Se definen unas guías específicas para estandarizar y simplificar los criterios de respuesta (101).

En 2009 se realiza una revisión de ésta guía, incorporándose cambios para simplificar, optimizar y estandarizar aun más la evaluación de la carga tumoral: RECIST 1.1 (102).

Las categorías de respuesta radiológica RECIST 1.1 son (102):

- Respuesta radiológica completa (RRC). Desaparición de todas las lesiones diana. Reducción en el eje corto ganglionar (se considera patológico cuando es mayor de 10 mm).
- Respuesta radiológica parcial (RRP). Disminución al menos del 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.
- Progresión de la enfermedad por técnicas de imagen (PROGR). Al menos un aumento del 20% en la suma de diámetros de las lesiones diana. La aparición de una o más nuevas lesiones también se considera progresión.
- Enfermedad radiológicamente estable (EER). Tomando como referencia la suma de los diámetros más pequeños iniciales, no se objetiva aumento suficiente para calificarlo como PROGR ni disminución suficiente para catalogarlo de RRP.

## **VALORACIÓN DE LA RESPUESTA POR PET**

Es la valoración de la respuesta mediante imagen molecular: PERCIST 1.0 (103). Se ha descrito una guía simplificada con criterios de respuesta en tumores sólidos para comparar la expresión cuantitativa del PET en diferentes momentos del tratamiento, y para evaluar la respuesta global al mismo.

Las categorías PERCIST 1.0 son (103):

- Respuesta completa es la desaparición de la lesión, desaparición de la captación de 18 fluorodesoxiglucosa (FDG).

- Enfermedad estable, cuando no hay criterios de respuesta.
- Progresión, cuando hay un incremento de captación igual o superior al 30%.
- Respuesta parcial, cuando la actividad metabólica es inferior al 30%.

La duración global de la respuesta es la diferencia entre la fecha de la mayor respuesta obtenida y la fecha en que se objetiva la progresión de la enfermedad.

Un metaanálisis sobre quince estudios sugiere que el PET tiene una alta sensibilidad y especificidad en la detección temprana de respuesta o no respuesta a la QTN (107).

En los casos de QTN el PET es más sensible que el resto de las pruebas de imagen en la valoración de la respuesta ganglionar en caso de ganglios positivos iniciales, pero no es aceptable realizar una re-estadificación ganglionar con esta técnica.

## **VALORACIÓN PATOLÓGICA.**

Varios sistemas de clasificación se han desarrollado para la evaluación de la respuesta patológica, siendo la carga de enfermedad residual la más fácil de aplicar y más reproducible. Estos sistemas se han validado respecto a la SLE y SG.

La definición de RPC no ha sido uniforme, pudiendo cambiar el beneficio en la supervivencia dependiendo de la definición utilizada. A pesar de ello hay un consenso general en que la persistencia de enfermedad residual en los ganglios implica un peor pronóstico, incluso cuando la respuesta en la mama no es completa. En ensayos aleatorizados la presencia de CDIS residual, no se encontró diferencias significativas en la supervivencia a largo plazo (128)(168).

Según la Food and Drug Administration de US (FDA) la RPC se define como la “ausencia de cáncer invasivo en la extirpación completa de la lesión de la mama y en los ganglios linfáticos regionales después de finalizar la terapia sistémica neoadyuvante” (169).

Después de QTN hay cambios significativos tanto en el tejido mamario benigno como en el neoplásico. El tejido mamario benigno muestra una atrofia significativa de las unidades terminales ducto-lobulillares, con reducción de los acinos y esclerosis lobular y de forma característica una hiperplasia de células mioepiteliales. El efecto sobre el tejido neoplásico se reconoce por una zona fibrosa cicatricial con degeneración elastósica asociada frecuente, e infiltrada por linfocitos irregulares, histiocitos y macrófagos que muestran en ocasiones pigmentos en sus citoplasmas; las células tumorales residuales presentan núcleo hipercromático, citoplasma hipereosinofílico y vacuolización.

Los ganglios linfáticos tras neoadyuvancia pueden ser pequeños, atróficos y presentar necrosis; la presencia de fibrosis e histiocitos suele ser la indicación de su afectación previa al tratamiento (170).

La respuesta patológica tras QTN es el factor más importante relacionado con el pronóstico de la enfermedad. La valoración deberá ser macroscópica y microscópica, tanto de la mama como del tejido ganglionar.

La pieza quirúrgica debe remitirse al laboratorio entera, orientada respecto a la mama según las normas de cada centro, en fresco y con información de la respuesta clínica y radiológica.

El patólogo debe identificar las dimensiones de la sección transversal del lecho tumoral residual, teniendo en cuenta que la lesión residual microscópica puede sobrepasar la base del tumor macroscópico.

A pesar de tener una RCC y una RRC en la mama, al realizar el examen histológico de la pieza quirúrgica la respuesta puede ser menor. El estudio anátomo-patológico de la pieza quirúrgica puede ser dificultoso de forma

macroscópica debido a la fibrosis inducida por la respuesta y a que la enfermedad residual puede encontrarse de forma parcheada, con solución de continuidad entre los restos tumorales.

La recomendación estándar para evaluar el tamaño residual microscópico después de QTN viene determinado por la presencia o no de lesión residual, porcentaje de necrosis tumoral, fibrosis y respuesta inflamatoria y si existe o no multifocalidad y/o multicentricidad (171).

En el informe patológico debe constar el tamaño máximo de la lesión residual si la hubiere, el GH, si hay componente in situ y todas las valoraciones de IHQ o FISH. Estos resultados se compararán con la BAG o BAV previa para poder identificar posibles cambios secundarios al tratamiento. El tamaño de la lesión residual en la mama, es la distancia mayor entre los nidos de células tumorales residuales (172).

La quimiosensibilidad esta relacionada con el subtipo tumoral, presentando las lesiones basal-like y las Her2 positivas respuestas superiores a las obtenidas en lesiones luminales (128)(173)(174).

La RPC es superior en los casos con edad inferior a 40 años, GH elevado, RH negativos y pequeño tamaño tumoral (175).

Las tasas de respuesta en los fenotipos más agresivos parecen estar estrechamente relacionadas con la SLE y la SG de estas pacientes (176).

Independientemente del esquema de quimioterapia utilizado, la tasa de RPC suele ser menor en los casos de CLI (176).

El impacto pronóstico de la RPC debe ser considerado respecto a la SLE y la SG. En un análisis sobre 12 ensayos clínicos con tratamiento neoadyuvante que incluyó a 9440 pacientes, se observó que tanto la SLE como la SG eran

superiores cuando había una RPC, sin diferencias significativas considerando si la respuesta era completa o presentaba lesión in situ residual (128). Es este mismo estudio la SLE fue superior en todos los subtipos intrínsecos de CM, cuando se había obtenido una RPC (128).

El pronóstico de las pacientes sin RPC es comparable a la de las pacientes que reciben tratamiento sistémico después de la cirugía independientemente del subtipo intrínseco. Sin embargo, en pacientes con RPC, el pronóstico parece significativamente diferente según los subtipos intrínsecos (176)(128).

Las pacientes con RH positivos, a pesar de presentar una menor tasa de RPC tienen a los 5 años un pronóstico favorable, mientras que, las que tienen tumores triple negativo y las de Her2 positivo, tienen un peor pronóstico a pesar de obtener una mayor respuesta a la QTN (116).

En un estudio sobre cinco ensayos clínicos randomizados en los que se realiza doble bloqueo de Her2 mediante trastuzumab, lapatinib o la combinación de ambos, las mutaciones de PIK3CA se asocian a una tasa menor de RPC, con implicación sobre la SLE y SG (157).

Generalmente no hay cambios inmunohistoquímicos después de QTN, pero debe considerarse la heterogeneidad de los tumores. Los cambios en RE, RP o Her2 pueden tener una implicación en la SG y SLE (177). Her2 raramente cambia después de la QTN, pero puede disminuir su expresión en un subconjunto de carcinomas debido al tratamiento realizado con trastuzumab, quizás debido a grupos de células tumorales que no expresaban inicialmente Her2 (178).

En el CM Her2 positivo, la RPC ha ido aumentando continuamente debido a diferentes estrategias de tratamiento, la adición de trastuzumab, la mayor duración de la quimioterapia o el doble bloqueo de Her2, llegando la RPC en los casos de doble bloqueo hasta casi un 75%.

En un estudio sobre cinco ensayos clínicos para valorar las implicaciones pronósticas y terapéuticas de mutaciones de PIK3CA en lesiones Her2 positivas, tratadas con QTN basada en taxanos con adición de trastuzumab, lapatinib o la combinación de ambos, se encontró una RPC inferior en los casos de mutación al comparar con lesiones sin mutación (RPC global del 16,2% en mutadas, frente al 29,6% en no mutadas). La RPC todavía fue menor en los casos Her2 positivo con RH positivos (RPC global 7,6% en mutación frente a 24,2% en no mutación) (157).

Pacientes con RH negativos iniciales, que después de la QTN se positivizaron, tuvieron una mejor supervivencia (178).

Ki-67 tiene un valor predictivo y pronóstico independiente (132), observándose una mayor respuesta a la QTN en aquellos tumores en que se encuentra elevado. Los cambios en Ki-67 se han correlacionado con la predicción de respuesta al tratamiento, sobre todo en pacientes que han realizado tratamiento hormonal neoadyuvante (178). Las pacientes con una disminución de Ki-67 tras QTN tiene mejor pronóstico tanto en SG como en SLE, respecto a las que no tienen este descenso (179).

Los lesiones triple negativas son una entidad heterogénea, se han descrito 7 subtipos, obteniéndose diferentes respuestas patológicas a la QTN y por consiguiente con distinto pronóstico (180).

Actualmente no hay estudios genómicos que puedan predecir la respuesta a QTN, para saber que genes o vías de señalización van a mostrar cambios como respuesta al tratamiento, y cuales serán las diferencias entre las pacientes respondedoras a este tratamiento y las que no lo son. Hay estudios pendientes de resultados que evalúan mediante microarrays de expresión de ADN, la expresión genética en distintos momentos del tratamiento según los diferentes subtipos moleculares: en la biopsia inicial, a las 24-96 horas del

primer tratamiento, en la lesión residual de la pieza quirúrgica y en la recurrencia (181).

La valoración del estado ganglionar post-QTN es un factor independiente respecto a la diseminación posterior. Generalmente la respuesta en la mama va acompañada de respuesta en el tejido ganglionar, aunque a veces no es así. La RPC en la mama no implica una respuesta completa axilar, pudiendo llegar a ser ésta del 72% respecto a la mama (181).

La QTN aumenta la negatividad de la linfadenectomía respecto a la cirugía primaria (60% vs 39%) (182). La respuesta ganglionar a la QTN da lugar a fibrosis de los ganglios previamente afectados, siendo difícil a veces su localización y valoración. Es difícil la valoración de las micrometástasis ganglionares post-QTN ya que podría interpretarse como una respuesta parcial en ganglios con macrometástasis inicial (178).

## **CLASIFICACIONES DE RESPUESTA PATOLÓGICA**

La clasificación de la respuesta patológica a la QTN se ha ido modificando según se ha ido avanzando en el conocimiento del CM, de su diagnóstico y tratamiento. El objetivo es establecer un sistema de valoración reproducible, sencillo y con valor pronóstico.

En una valoración retrospectiva de varios sistemas de clasificación de la RPC en el ensayo NSABP B-18 con 485 pacientes y un seguimiento de 44,1 meses, todos ellos tienen una asociación significativa en la SG y la SLE a distancia. Al individualizar los subtipos intrínsecos la mayor asociación es en lesiones triple negativas (183).

### **Sistema de clasificación de Sataloff (184).**

#### *Clasificación de la respuesta en la mama :*

- T-A : Efecto terapéutico total o enfermedad mínima residual (escasas células tumorales en más del 5% de la superficie tumoral).
- T-B : Efecto terapéutico subjetivo mayor del 50 % de la lesión inicial.
- T-C : Efecto terapéutico menor del 50%, pero evidente.
- T-D : No hay efecto terapéutico.

#### *Clasificación de la respuesta ganglionar axilar en :*

- N-A : Sin enfermedad metastásica. Evidencia de efecto terapéutico
- N-B : Sin nódulos metastásicos o efecto terapéutico.
- N-C : Evidencia de efecto terapéutico pero con metástasis presentes.
- N-D : enfermedad metastásica, ningún efecto terapéutico.

#### *Se considera respuesta :*

- Completa: no hay evidencia de la enfermedad ni en mama ni en axila.
- Parcial: cuando hay respuesta completa en la mama y parcial en los ganglios axilares, respuesta parcial en la mama con respuesta completa axilar o respuesta parcial en la mama y el tejido ganglionar axilar.
- No respuesta: cuando no hay cambios en la lesión o ha aumentado de tamaño.

### **Sistema según Kuerer et al.**

Valora la respuesta patológica obtenida en la mama y los ganglios linfáticos axilares (181) :

- Respuesta completa. Cuando no hay tumor residual en la mama ni en la axila. El CDIS residual se consideró RPC.
- Respuesta parcial. Se seleccionaron dos grupos :
  - Lesiones residuales de  $1 \text{ cm}^3$  o menos. Se incluyeron en este grupo los pacientes con focos microscópicos residuales de células tumorales aisladas.
  - Lesiones residuales de más de  $1 \text{ cm}^3$ .

**Respuesta según protocolo NSABP (185)(186).**

Valoración de respuesta en la mama en pacientes que recibieron QTN, realizada sobre 608 pacientes incluidas en el protocolo NSABP B-18 y 2.411 pacientes randomizadas en el protocolo NSABP B-27.

*Clasificación :*

- RPC : No se identifican células tumorales en la pieza quirúrgica. Acepta CDIS residual, valorando si estaba presente en la BAG.
- RPP Respuesta patológica parcial: Grupos de células tumorales dispersas en el estroma hialino o desmoplásico.
- RPN Ausencia de respuesta patológica: No hay cambios respecto a la biopsia previa.

**El sistema de Miller-Payne** clasifica la respuesta en (187):

*Respuesta en la mama:*

- G1: Sin cambios. No hay reducción de la celularidad tumoral invasiva de la masa tumoral comparado con la BAG/BAV.
- G2: Reducción de hasta un 30% de la celularidad tumoral invasiva.
- G3: Reducción entre un 30 y un 90%.
- G4: Reducción en más de un 90%, quedando sólo pequeños grupos celulares o células tumorales dispersas.
- G5: No hay evidencia lesión infiltrante. La presencia de lesión in situ sólo se clasifica como RPC.

*Respuesta ganglionar (valoración compartida con Smith):*

- A: Verdaderos ganglios axilares negativos. Negativos, no se observan las características previas al tratamiento o sin cambios.
- B: Ganglios positivos sin evidencia de respuesta al tratamiento.
- C: Ganglios positivos con evidencia de respuesta parcial al tratamiento. Hay células malignas con las características iniciales, antes de la QTN
- D: Ganglios positivos iniciales pero que después del tratamiento primario son negativos. No se observan células malignas.

### **El sistema de Smith (188) :**

Clasificación de la respuesta obtenida en 162 pacientes con lesiones localmente avanzadas que recibieron QTN, en mama y tejido ganglionar.

#### *Respuesta en la mama:*

- Grado 1: Sin cambios. No hay reducción de la celularidad tumoral invasiva de la masa tumoral respecto a la BAG.
- Grado 2: leve disminución de células tumorales invasivas pero, la celularidad persiste alta.
- Grado 3: Reducción considerable de células tumorales hasta una pérdida del 90%.
- Grado 4: Marcada reducción de células tumorales invasivas quedando sólo pequeños grupos celulares o células tumorales dispersas.
- Grado 5: No se identifican células tumorales invasivas. La presencia de lesión in situ sólo se clasifica como RPC.

#### *Respuesta axilar:*

- A: Verdaderos ganglios axilares negativos. Negativos, sin observar las características previas al tratamiento o sin cambios.
- B: Ganglios positivos sin evidencia de respuesta al tratamiento.
- C: Ganglios positivos con evidencia de respuesta parcial al tratamiento. Hay células malignas con las características iniciales, antes de la QTN.
- D: Ganglios positivos iniciales pero que después del tratamiento primario son negativos. No se observan células malignas.

### **Carga tumoral residual. Residual Breast Cancer Burden (RCB) (160) :**

Para valorar la respuesta patológica a la QTN en la mama y los ganglios linfáticos axilares. Es un factor de riesgo independiente que mejora la predicción de recaída a distancia.

El cálculo del “Índice de carga tumoral residual (RCB)” incluye un análisis multivariado (ver en [http://www.mdanderson.org/breastcancer\\_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB)) :

*Respuesta en la mama:*

- El diámetro bidimensional en milímetros de la base del tumor primario residual en la mama.
- Porcentaje promedio de la celularidad global residual
- La proporción (%) de la base del tumor primario residual que contiene lesión invasiva. Hace un cálculo de corrección según el porcentaje de CDIS residual.

*Respuesta en los ganglios linfáticos:*

- El número de ganglios linfáticos axilares positivos.
- El diámetro en milímetros de la metástasis axilar más grande.

El RCB identifica grupos que obtienen respuesta patológica completa y grupos resistentes al tratamiento, que tienen diferente estimación pronóstica :

- BCB-0 : Respuesta completa en mama y tejido ganglionar.
- RBC-I : Respuesta parcial. Enfermedad residual mínima.
- RBC-II : Respuesta parcial. Enfermedad residual moderada.
- RBC-III : Quimio-resistencia. Extensa enfermedad residual.

El estadio patológico post-tratamiento se realiza mediante la clasificación TNM.

#### **1.12.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.**

El tratamiento quirúrgico del CM debe plantearse sobre la mama y el tejido ganglionar regional.

Después de la mastectomía radical descrita por William Stewart Halsted en 1.882 y publicada en 1.894 (189), se inició una corriente conservadora de la mama.

Los primeros trabajos en cirugía conservadora de la mama fueron de Keynes en 1.924. Fue Charles Marie Gros el que en 1.972 organizó en Estrasburgo el "I Simposio Internacional sobre técnicas no mutilantes del seno". Después de

los trabajos randomizados que compararon la cirugía conservadora de la mama con la mastectomía, de Veronesi en 1.981 (190) y Fisher en 1.989 (191), se aceptó como idóneo el tratamiento conservador de la mama en estadios iniciales. A los veinte años de seguimiento no se observaron diferencias significativas en la SLE y SG al comparar mastectomía y tumorectomía con o sin radioterapia adyuvante (192).

Al igual que en la mama, la cirugía del tejido ganglionar regional también se ha ido reduciendo para evitar la posible morbilidad de la linfadenectomía axilar.

La BSGC ha venido a sustituir en muchos casos a la linfadenectomía axilar clásica de los tres niveles de Berg. Después de los trabajos de Cabanas en 1.992 para cáncer de pene, de Krag en 1.993 en mama (62) y Giuliano para CM en 1.994 (193), esta técnica ha sido aceptada en las guidelines y consensos de las distintas sociedades internacionales como tratamiento estándar (78)(194)(195)(196).

La cirugía debe plantearse una vez finalizada la QTN, evitando retrasos innecesarios. El tiempo transcurrido entre la última dosis de quimioterapia y el tratamiento quirúrgico podría tener un impacto sobre la supervivencia. En un estudio sobre 1101 pacientes, al comparar el tiempo transcurrido entre la última dosis de quimioterapia y la fecha de la cirugía en menos de 4 semanas, entre 4 y 6 y más de 6 semanas, a los 5 años de seguimiento, no hubo diferencias significativas en la SG, SLE ni en la supervivencia libre de recidiva loco-regional cuando el tiempo transcurrido fue menor de 8 semanas (197).

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA MAMA**

Una de las finalidades del la QTN es el aumento en el número de tratamientos conservadores de la mama sin aumentar el riesgo de recidiva loco-regional.

En un metaanálisis de 14 ensayos aleatorizados prospectivos de QTN frente a QTA en 5.500 pacientes, la disminución absoluta en la tasa de mastectomías fue del 16'6% en comparación con los casos en que se realizó cirugía como primer tratamiento. Hay que destacar que en este estudio muchas de estas pacientes podían haber sido candidatas a tratamiento conservador de la mama en el diagnóstico, lo que conduce a una subestimación del beneficio de la QTN en las tasas de mastectomía (198).

A pesar de que últimamente las tasas de RPC han aumentado notablemente con el uso de nuevos agentes y terapias dirigidas, este incremento no se ha reflejado igualmente en las tasas de tratamiento conservador (198), quizás debido a la dificultad de evaluar la extensión de la enfermedad residual (199).

La RM es la prueba con más alto valor predictivo para valorar la respuesta al tratamiento, y planificar la cirugía más idónea en cada caso, reservando la mamografía para aquellos casos con microcalcificaciones en un área extensa fuera de la lesión tumoral sólida (165).

En el caso de lesiones multicéntricas, localmente avanzadas o carcinoma inflamatorio, a pesar de la respuesta que se obtenga con la QTN, se debe valorar la necesidad de realizar una **mastectomía**.

En todos los demás casos el tratamiento quirúrgico debe planificarse dependiendo de la respuesta obtenida por el tratamiento realizado:

- En el caso de progresión de la enfermedad durante el tratamiento o con una respuesta parcial sin posibilidad de tratamiento conservador, debe plantearse una mastectomía
- El tratamiento conservador debe valorarse en el caso de respuesta completa o parcial, siempre que haya una buena relación de volumen entre la mama y el tamaño de la zona a extirpar, con posibilidad de obtener márgenes correctos y con presunción de un buen resultado estético.

En el caso de mastectomía debe valorarse la posibilidad de reconstrucción inmediata, siendo la posible necesidad de radioterapia (RT) adyuvante la contraindicación relativa más frecuente, sobre todo en aquellos casos en que no se vaya a realizar una reconstrucción autóloga.

Para la decisión de realizar QTN debe tenerse en cuenta la IHQ de la lesión para poder prever la posible respuesta al tratamiento, y poder ofrecer a la paciente la posibilidad de cirugía conservadora en los casos en que inicialmente no fuera posible.

El fin de la **cirugía conservadora** es una mínima mutilación, con la obtención de la máxima información oncológica y un máximo control local de la enfermedad.

El tratamiento conservador después de QTN, no necesariamente debe extirpar todo el tejido mamario ocupado inicialmente por el tumor (199).

*Las técnicas del tratamiento conservador son :*

- Cuadrantectomía. Es la extirpación del cuadrante mamario donde esta situada la lesión, con amplios márgenes de tejido mamario normal (2 ó 3 cm), con una porción de la piel suprayacente y de la fascia del músculo pectoral más próxima. Es una técnica difundida por Veronesi, de la escuela de Milán.
- Segmentectomía . Es la extirpación de un segmento de la mama. Incluye el tejido mamario con las unidades ducto-lobulillares, desde los ligamentos de Cooper hasta la fascia del pectoral mayor. No incluye piel.
- Tumorectomía (lumpectomy). Consiste en la extirpación de la lesión mamaria con suficiente cantidad de tejido mamario normal para asegurar unos márgenes libres de tumor adecuados, pudiendo extirpar o no la fascia pectoral adyacente según la localización tumoral. No incluye piel.

Siempre ha sido motivo de controversia la valoración de cual debe ser el tamaño de los márgenes de seguridad en el tratamiento conservador,

actualmente se acepta como margen negativo aquel que “la tinta no llega a la lesión tumoral” (200).

En el caso de margen positivo la indicación es realizar una ampliación del margen afecto, pero en el caso en que técnicamente no sea posible presumiendo un mal resultado estético, la indicación es de mastectomía (201). En el caso de margen positivo focal microscópico, en ausencia de componente intraductal extenso, puede considerarse el tratamiento adyuvante con RT y sobreimpresión del lecho quirúrgico (201).

Para la extirpación de una lesión residual no palpable en la mama es necesaria la colocación previamente al inicio de la QTN de uno o varios marcadores radiopacos (clip de carbono, hydromark). Estos marcadores indicaran la localización y el tamaño inicial de la lesión, pudiendo así realizar la extirpación quirúrgica más adecuada. Durante la cirugía se podrá realizar un control mediante ecografía o con colocación previa de arpones para su localización. Actualmente algunos autores proponen el uso de semillas radioactivas con iodo125 ( $I^{125}$ ) que permitirían su localización radioguiada en la cirugía (202).

Para el control local de la enfermedad es necesario obtener unos márgenes adecuados, siendo pues a veces necesaria la extirpación de importante cantidad de tejido mamario, lo que puede dar lugar a deformaciones de la mama, alteración de la posición del complejo areola-pezones (C-AP), disminución del volumen mamario con asimetría respecto a la otra mama, retracciones, etc.

Para paliar estos posibles problemas ha surgido la **cirugía oncoplástica**. Son unos procedimientos que pueden llevarse a cabo en el mismo acto quirúrgico para obtener una resección adecuada de la lesión, con reducción de la posibilidad de una segunda intervención para ampliación de márgenes y tener un mínimo impacto en la imagen corporal.

La selección de las pacientes para este tipo de cirugía va a depender del volumen mamario y de la piel que debe extirparse, de la localización de la

lesión y de la densidad glandular mamaria. Según estos criterios hay unas recomendaciones cuadrante a cuadrante del tipo de cirugía más idónea (203). Con estos patrones quirúrgicos la tasa de recurrencia local a los 5 años de 1,7% comparable a los obtenidos sin aplicar estas técnicas (204), pero con un incremento en las complicaciones postoperatorias (conservador 1,74% vs técnicas oncoplásticas 7-24% según los autores) (205). Sin embargo, hay que tener en cuenta que a veces se precisa una simetrización de la mama contralateral, lo que aumentaría la necesidad de recursos quirúrgicos y complicaciones postquirúrgicas (205), y que actualmente la aceptación de margen negativo como aquel “margen que no esta en contacto con la tinta” (201) disminuye la necesidad de grandes resecciones.

*Las técnicas oncoplásticas son :*

- Las técnicas de remodelación del propio tejido glandular, mediante patrones oncoplásticos. Consisten en la movilización y traslación de tejido mamario para cubrir el defecto creado. Estas técnicas incluyen distintos patrones de abordaje según la localización anatómica de la lesión.
- Técnicas de reposición de volumen. Restaurar el volumen de la mama mediante tejido donante.

Siempre que se realice un tratamiento conservador la pieza quirúrgica debe orientarse para que el patólogo pueda valorar todos los márgenes correctamente. Cada unidad funcional de mama lo hará según su protocolo.

Una vez extirpada la lesión mamaria se aconseja señalar en la mama los márgenes del lecho quirúrgico mediante clips de titanio antes de cualquier técnica de remodelación, para obtener una valoración lo más precisa posible de los márgenes residuales en la mama, y facilitar el planteamiento correcto del campo de irradiación de RT.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TEJIDO GANGLIONAR

Antes de iniciar la QTN debe conocerse el estado del tejido ganglionar, la exploración clínica, y las pruebas de imagen dan información de si existe sospecha de afectación linfática.

Independientemente de que la exploración clínica axilar sea positiva o negativa, debe realizarse PAAF o BAG ante la sospecha de afectación ganglionar axilar por algún método de imagen.

La linfadenectomía axilar ha sido el tratamiento estándar en los casos de QTN, pero la negativización de los ganglios positivos tras el tratamiento primario ha hecho replantear en algunos casos la posibilidad de realizar la BSGC para la estadificación ganglionar.

Actualmente el momento en el que debe realizarse la BSGC esta en debate, aceptando su eficacia antes y después de la QTN (206)(207).

La BSGC antes de la QTN tiene el inconveniente de realizar dos intervenciones quirúrgicas, pero si se realiza después del tratamiento sistémico primario es un mejor indicador pronóstico y reduce el número de linfadenectomias.

La precisión de la BSGC después de QTN sigue en debate, por la posibilidad de que exista una alteración del drenaje linfático como resultado de la aparición de fibrosis secundaria al tratamiento, por bloqueo linfático por émbolos tumorales, o por la posibilidad de que el efecto de la quimioterapia no sea uniforme en todo el tejido ganglionar.

Para algunos autores la identificación del GC después de QTN es elevada, sobre todo al utilizar la técnica del doble trazador (radiocoloide más tinción) (208), aunque actualmente esta técnica es controvertida, ya que no se ha visto que aporte mayor facilidad de localización ganglionar ni se ha visto un aumento en la fiabilidad del GC post-QTN.

En el caso que inicialmente la PAAF o BAG de los ganglios sospechosos sean negativas, se considera aceptada la realización de la BSGC antes o después

del tratamiento primario (201)(209). Numerosos estudios han establecido que las tasas de identificación y de falsos negativos son comparables a las de pacientes que se someten a cirugía inicial, siendo también estadísticamente no valorable la diferencia en recurrencia de la enfermedad regional (199).

En el caso de GC negativo post-QTN se acepta no realizar linfadenectomía axilar, pero si es positivo no es aceptable actualmente su omisión.

En el caso de PAAF o BAG positivas con negativización tanto clínica como de las imágenes de sospecha ganglionar después de la QTN puede realizarse un re-estadiaje axilar mediante BSGC (201) o una linfadenectomía axilar. En un estudio sobre 528 pacientes con diagnóstico axilar positivo previo a la QTN, la tasa de detección de 3 o más ganglios centinela post-neoadyuvancia fue del 88%, semejante a la tasa obtenida cuando no hay afectación ganglionar (210).

En pacientes con ganglios positivos iniciales, hay estudios pendientes de resultados para no realizar la cirugía radical axilar en caso de GC negativo post-QTN (211). Tres estudios multicéntricos abordan la fiabilidad de la BSGC post-QTN (209)(212)(213), la tasa de falsos negativos en caso de extirpación de un solo ganglio no es aceptable, pero esta tasa disminuye si la extirpación es de más de dos ganglios (del 18'2 al 4'9%) (213).

En un estudio con ganglios clínicamente positivos que después de la QTN se negativizaron y se realizó la BSGC, la indicación de linfadenectomía axilar sólo fue en los casos en que se extirparon menos de 3 GC o en aquellos en que el GC fue positivo. Se consiguió evitar la linfadenectomía axilar en el 48% de los casos (214).

Los falsos negativos en la BSGC después de la QTN en los casos de ganglios inicialmente positivos, tiene unas consecuencias (215):

- Sobre la supervivencia. Las pacientes con ganglios positivos después de QTN tienen peor SLE, independientemente de la respuesta en el tumor primario.
- Puede tener un efecto en la toma de decisiones sobre QTA.

- Sobre la extensión loco-regional de la RT. Actualmente hay estudios pendientes de resultados para valorar la RT regional en vez de linfadenectomía en caso de persistencia de enfermedad ganglionar post-QTN.

En el caso de persistir axila clínicamente positiva después de QTN se realizará linfadenectomía axilar (201).

Debe tenerse en cuenta que, generalmente el número de ganglios extirpados en una linfadenectomía post-QTN es significativamente menor que en los casos sin tratamiento primario (216).

Se acepta la colocación de un marcador radiopaco en el ganglio o ganglios sospechosos en el momento de realizar una PAAF o BAG de los mismos (207). Ver Figura 5. En la cirugía se podría realizar la BSGC y la extirpación de los ganglios marcados, obteniendo así información sobre el valor del GC post-QTN en el caso de coincidir el marcador con el GC, y consiguiendo una reducción en el número de linfadenectomias axilares de forma más segura (217)(218).



Figura 5

Imagen ecográfica de ganglio axilar sospechoso con marcador de carbono

### 1.12.5. TRATAMIENTO ADYUVANTE.

El tratamiento después de la QTN y la cirugía, incluye la radioterapia y el tratamiento sistémico, concretamente la terapia hormonal si los receptores hormonales son positivos y terapia con trastuzumab si HER2 es positivo. La quimioterapia adyuvante tras una quimioterapia primaria no tiene indicación rutinaria en la práctica clínica asistencial.

#### RADIOTERAPIA

Tanto si el tratamiento quirúrgico sobre la mama es mastectomía o conservador después de QTN, la RT debe basarse en las características tumorales previas al tratamiento sistémico primario (201).

La RT mamaria complementaria a la **cirugía conservadora**, proporciona un aumento del control local de la enfermedad y de la supervivencia (219)(220).

Si no hay indicación de tratamiento quimioterápico adyuvante, debe iniciarse en los dos meses siguientes a la cirugía.

El volumen a irradiar en el caso de cirugía conservadora de la mama, debe incluir toda la mama, mediante campos tangenciales, con una dosis total entre 45 y 50 Gy. La sobreimpresión del lecho tumoral con 16 Gy da lugar a una reducción del porcentaje de recidivas locales en todos los grupos de edad, pero sobre todo en pacientes de menos de 70 años, con un mayor beneficio para las pacientes menores de 40 años (221).

En los casos en que se ha realizado **mastectomía** y que después del tratamiento sistémico persista una lesión localmente avanzada, deberá hacerse una irradiación de la pared torácica (222).

La indicación de la irradiación de las **áreas ganglionares** en las pacientes que han realizado QTN, debe basarse en la valoración del estadio más avanzado, antes o después del tratamiento sistémico (201)(223).

En un estudio sobre 401 pacientes con ganglios regionales positivos iniciales, a pesar su negativización después de QTN, se realizó RT en la mayoría de los casos, independientemente de la respuesta en el tumor primario. Las pacientes sometidas a mastectomía a pesar de ganglios negativos después de QTN recibieron RT el 84,5%, frente al 66,7% de pacientes que recibieron RT a las que se les realizó reconstrucción inmediata (224).

La irradiación de los niveles I y II de Berg sólo deberá administrarse en caso de no haber realizado la linfadenectomía o tener una carga tumoral axilar elevada. Actualmente hay un estudio que demuestra la misma efectividad de la RT de los 3 niveles de Berg y de la linfadenectomía, con menor incidencia de linfedema en los casos de RT (225). A pesar de que el estudio no ha incluido pacientes que han recibido QTN, quizás podría valorarse su eficacia en algunos casos de quimioterapia primaria.

En pacientes con afectación ganglionar axilar y/o supraclavicular, lesiones localmente avanzadas y extirpación de menos de 10 ganglios en la linfadenectomía axilar, debe valorarse la indicación de RT de nivel III axilar y de la fosa supraclavicular.

La irradiación de la cadena de la mamaria interna debe hacerse en los casos de GC positivo en esta localización. Se ha visto un beneficio a los 10 años sobre la SG y la SLE del 1,6 y 3% respectivamente (226), a pesar de ello esta pendiente la valoración en ensayos clínicos en fase III, de la necesidad de su indicación sistemática.

En un estudio danés en lesiones iniciales con ganglios positivos, se ha visto una mejoría estadísticamente significativa en la SG a los 8 años de seguimiento con la irradiación de la cadena de la mamaria interna del 75,9%,

frente al 72,2% en pacientes que no la han recibido; con una disminución estadística de la mortalidad por CM del 20,9% frente al 23,4%; y un riesgo de recurrencia a distancia del 27,4% frente al 29,7% respectivamente (227).

En la irradiación de la cadena mamaria interna izquierda, hay un riesgo bajo de toxicidad cardíaca que es aceptable.

En un análisis de subgrupo el beneficio de la RT fue superior en todos los pacientes con más de cuatro ganglios positivos independientemente de su localización anatómica. A pesar de todo debe valorarse en cada caso el riesgo de recurrencia y la toxicidad tardía (227).

En pacientes que presentan RPC en mama y tejido ganglionar, hay estudios pendientes de randomización y otros de publicación, para valorar en que casos podría obviarse la RT.

## **HORMONOTERAPIA (HT)**

### **PACIENTES PRE O PERIMENOPÁUSICAS**

El tratamiento con tamoxifeno durante 5 años sigue siendo el tratamiento hormonal adyuvante recomendado, con beneficio absoluto a los 15 años en mortalidad por CM en menores de 45 años con RH positivos (228). Ensayos en fase III y metaanálisis recientes obtienen un beneficio añadido en SLE y SG al continuar el tratamiento con tamoxifeno 5 años más (229). Debe valorarse esta prolongación para pacientes con larga expectativa de vida y de alto riesgo, aunque también debe tenerse en cuenta la toxicidad atribuible al tamoxifeno.

En presencia de actividad ovárica, la acción de los IA de inhibir la conversión de andrógenos a estrógenos es subóptima o incluso estimuladora.

La supresión de la función ovárica (SO) puede obtenerse realizando una ooforectomía bilateral, irradiación ovárica o mediante administración de análogos de la hormona luteínica liberadora de gonadotropinas (LHRH). El

beneficio de la SO reduce el riesgo de recurrencia, siendo equivalente al obtenido por una QTA basada en ciclofosfamida, metotrexate, fluoracilo (CMF) y su asociación a tamoxifeno superior a CMF o fluoracilo, adriamicina/epirrubicina, ciclofosfamida (FAC/FEC)(230).

La adición de SO a QT en pacientes menores de 40 años, tiene una mejoría en el riesgo anual de recurrencia y de muerte del 12 y 13% respectivamente (230).

Dos estudios en fase III en pacientes premenopáusicas con RH positivos que habían recibido o no QT previa, randomizaron a las pacientes, a recibir o no tratamiento para SO con triptorelina (análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropina), con tamoxifeno o exemestano.

El estudio SOFT (Suppression of ovarian function plus either tamoxifen or exemestane compared with tamoxifen alone in treating premenopausal women with hormone responsive breast cancer) que compara tamoxifeno, tamoxifeno más triptorelina y exemestano más triptorelina (231), observó que el máximo beneficio de la adición de SO era para las pacientes que habían recibido QT y persistían premenopáusicas, mientras que no había diferencias significativas en las que no habían recibido QT. Las pacientes más jóvenes, tenían un beneficio adicional al sustituir el tamoxifeno por exemestano en caso de instauración de la menopausia en el transcurso del tratamiento (demostración analítica).

El estudio TEXT (Triptorelin with either exemestane or tamoxifen in treating premenopausal women with hormone responsive breast cancer) por asignación aleatorizada comparó tamoxifeno más triptorelina y exemestano más triptorelina con resultados análogos (232).

La combinación de los estudios SOFT y TEXT que compartían dos brazos de tratamiento demostró que tras 5,7 años de seguimiento había una mejoría en la SLE para todas las pacientes, y en particular para aquellas que habían recibido QT (233). El mayor beneficio en la SLE fue para las pacientes que recibieron exemestano en comparación con las que recibieron tamoxifeno, aunque no hay ninguna indicación sólida para decidir el tratamiento desde la perspectiva de

calidad de vida, debiendo ser abordada de forma individual la sintomatología endocrina secundaria al tratamiento (234).

Según la última conferencia de Consenso de St. Gallen (85):

- Pacientes de más de 35 años o con factores de riesgo alto se aconseja tratamiento con exemestano + triptorelina por 5 años. En caso de mala tolerancia cambiar a tamoxifeno.
- En pacientes de bajo riesgo (luminal A, bajo riesgo por plataforma génica o N0) : tamoxifeno por 5 años.
- En pacientes con amenorrea quimio-inducida: tamoxifeno. Si se comprueba bioquímicamente el estado menopáusico de la paciente, puede introducirse un IA.
- Debe valorarse la prolongación del tratamiento más allá de 5 años de tratamiento con tamoxifeno. Según el estado hormonal considerar tamoxifeno o IA.
- No hay datos de HT de continuación tras 5 años de tamoxifeno/exemestano con SO.

## **PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS**

Múltiples estudios han demostrado el beneficio en la SLE de la administración de IA (letrozol, anastrozol, exemestano) en pacientes postmenopáusicas, en comparación con tamoxifeno. El tratamiento se ha realizado sustituyendo de inicio el tamoxifeno por un IA, sustituyendo el tamoxifeno después de 2 o tres años de tratamiento o como terapia de continuación después de 5 años de tamoxifeno.

En el Consenso de St. Gallen de 2009 ya se recomendó el tratamiento adyuvante con IA en pacientes post-menopáusicas (78).

Se considera el tratamiento de inicio recomendable en pacientes de alto riesgo (Ki-67 elevado) y en lesiones lobulillares.

En el caso de iniciar tamoxifeno, para cambiar a un IA, la ASCO recomienda realizar el tratamiento de tamoxifeno durante 2 ó 3 años y después el IA durante 5 años, con lo que la HT adyuvante es en total de 7-8 años (235).

Actualmente hay ensayos clínicos pendientes de resultados para valorar la prolongación del tratamiento con IA más de 5 años.

Los efectos adversos más frecuentes con los IA son: artralgias, pérdida de densidad mineral ósea e hiperlipémia.

## **TRATAMIENTO ANTI-HER2**

La sobreexpresión-amplificación de Her2 ha permitido identificar un subgrupo de tumores dependientes de una vía de señalización celular, y descubrir fármacos que inactivan selectivamente esta cascada de señalización.

El tratamiento estándar es trastuzumab durante un año (144). Actualmente la recomendación es iniciar el tratamiento anti-Her2 junto con la QTN.

En un sub-estudio del ensayo HERA (Herceptin Adjuvant. NCT00045032) con 5099 pacientes con lesiones Her2 positivas, a los 8 años de seguimiento se observó un menor beneficio en la SLE del tratamiento adyuvante con trastuzumab, en las pacientes que tenían altos valores del gen ERS1 que codifica el RE alfa (236).

La aparición de nuevos agentes anti-Her2 y la combinación entre ellos para lograr un doble bloqueo de Her2, ha incrementado la tasa de RPC y de cirugía conservadora, además de tener un impacto positivo en la SLE y SG de las pacientes (149)(153)(154).

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**



## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El fenotipo intrínseco clínico determinado por IHQ en la práctica clínica habitual en mujeres con CM que reciben QTN se asocia a la modalidad de tratamiento administrada, respuesta clínica y patológica, y evolución posterior de las pacientes. Además, planteamos el papel que p53 puede tener en relación a los distintos subgrupos.



## **3. OBJETIVOS**



### **3. OBJETIVOS**

- 3.1. Describir las características clínico-patológicas de las pacientes del Hospital del Mar tratadas con terapia neoadyuvante en el periodo entre el 01-03-2006 y el 30-06-2013.
- 3.2. Correlacionar el fenotipo intrínseco clínico con los factores clínico-patológicos tradicionales pre-tratamiento en esta cohorte de pacientes.
- 3.3. Determinar la relación entre el fenotipo intrínseco clínico con el tratamiento recibido en su terapia neoadyuvante.
- 3.4. Establecer el valor del fenotipo intrínseco clínico como predictor de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.
- 3.5. Correlacionar el fenotipo intrínseco clínico con el grado de respuesta patológica, según la clasificación de Miller-Payne.
- 3.6. Determinar la supervivencia libre de recidiva y la supervivencia global en la cohorte de pacientes en relación a su fenotipo intrínseco y a los marcadores estudiados.
- 3.7. Calcular la relación entre la expresión de p53, el fenotipo intrínseco clínico y las variables clínico-patológicas en esta cohorte de pacientes.



## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**



## 4. PACIENTES Y MÉTODOS

### 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo en pacientes valoradas por el Comité de la Unidad Funcional de Mama del Hospital del Mar del Parc de Salut Mar de Barcelona (CUFM), diagnosticadas de CM y tratadas con QTN.

El periodo de inclusión de las pacientes se inició el 1 de enero de 2006 y finalizó el 30 de junio de 2013. El periodo de seguimiento para este estudio se realizó hasta el 30 de junio de 2014.

Las características clínicas de la paciente, el diagnóstico por métodos de imagen, el diagnóstico histológico, el tratamiento neoadyuvante realizado, el tipo de cirugía, el tratamiento adyuvante y el seguimiento han sido recogidos en una base de datos de Microsoft Access.

El diagnóstico y la indicación de los tratamientos locales y sistémicos ha sido consensuada en el CUFM. Todos los tratamientos y el seguimiento de estas pacientes han sido realizados en los diferentes servicios del Parc de Salut Mar de Barcelona.

## 4.2. PACIENTES

En este periodo han recibido tratamiento primario 249 pacientes diagnosticadas de neoplasia infiltrante de mama, en 10 de ellas no se ha podido establecer el fenotipo intrínseco clínico, incluyéndose finalmente en el estudio 239 pacientes.

Ver Figura 6

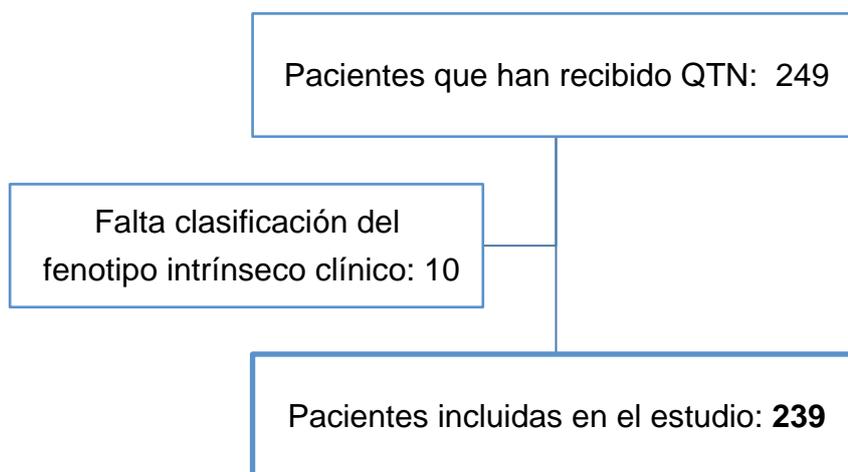


Figura 6.

Pacientes incluidas en el estudio.

Las pacientes fueron remitidas a la Unidad Funcional de Mama (UFM) desde:

- Consultas externas y unidades de hospitalización de los distintos Servicios del hospital.
- Servicio de urgencias del hospital.
- Consultas de atención primaria del Parc de Salut Mar.
- Pacientes invitadas a participar en el programa institucional de detección precoz de CM.
- Otras consultas médicas y Servicios de Cataluña.

#### **4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes diagnosticadas de CM, que han realizado los tratamientos y seguimiento posterior por la UFM.
2. Estudio por métodos de imagen realizados o valorados en el caso de que sean realizados en otros centros, por el Servicio de Radiodiagnóstico y de Medicina Nuclear.
3. Diagnóstico histológico de neoplasia infiltrante de mama realizado en el Servicio de Anatomía Patológica del hospital. Todas las lesiones incluidas en el estudio tienen definido el fenotipo intrínseco clínico según la clasificación patológica subrogada (118).
4. Enfermedad loco-regional, sin sospecha de diseminación
5. Haber recibido QTN según protocolo de la UFM.
6. Cirugía realizada según protocolo.
7. Tratamiento adyuvante según protocolo.
8. Seguimiento según protocolo.

#### **4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes con extirpación previa de la lesión mamaria.
2. Pacientes diagnosticadas de neoplasia infiltrante con lesión de 20 mm o inferior, por métodos de imagen o exploración clínica.
3. Pacientes con enfermedad diseminada.
4. Pacientes que no acepten el seguimiento por la UFM.
5. Pacientes que realicen tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia.
6. Pacientes con imposibilidad de administrar RT adyuvante por patología previa.

## 4.3. MÉTODOS

### 4.3.1. HISTORIA CLÍNICA

En la historia clínica constan grupos de variables recogidas antes de iniciar el tratamiento primario y posteriormente al mismo. Ver Tabla V .

<b>INICIAL</b>	<b>Post-tratamiento QTN</b>
Antecedentes personales médicos	
Motivo de visita	
Exploración clínica inicial	Valoración de la respuesta clínica al tratamiento
Métodos de diagnóstico por la imagen: Mamografía, ecografía, RM	Valoración de la respuesta al tratamiento por RM
Datos anátomo-patológicos y citológicos Clasificación TNM	
Analítica completa. Radiografía de tórax Estudio de extensión Ecocardiograma o FEVI	Estudio preoperatorio completo: analítica, RX tórax, ECG. Estudio de extensión si sospecha de progresión
Valoración por el CUFM	Valoración por el CUFM
Visita conjunta equipo quirúrgico - oncología médica	Visita conjunta equipo quirúrgico - oncología médica
	Visita por el Servicio de anestesia

Tabla V

Variables que constan en la historia clínica

RM: Resonancia magnética. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. CUFM: Comité de la unidad funcional de mama del Hospital del Mar

#### 4.3.1.1. VARIABLES INICIALES

- **Datos de filiación** : Apellidos, nombre, número de historia hospitalaria y edad en el momento del diagnóstico.
- **Antecedentes personales médicos**: Cardiovasculares, endocrinos, neoplásicos, neurológicos y hábitos tóxicos. Estado hormonal en el momento del diagnóstico.
- **Motivo de visita**: Cribado institucional u oportunista, o por referir la paciente signos o síntomas: mastalgia o mastodinia, deformidad de la mama, tumoración, retracción de la piel o del complejo areola-pezones, secreción, signos inflamatorios, ulceración, tumoración axilar. Valoración en cada uno de los casos de los signos y/o síntomas, de si es unilateral o bilateral.
- **Exploración clínica** :
  - De las dos mamas. En el caso de lesión clínicamente palpable se han recogido sus características: movilidad, tamaño, localización y relación con estructuras vecinas.
  - Palpación de ambas axilas y fosas supraclaviculares. En el caso de ganglios palpables valoración de sus características, igual que la lesión mamaria.
  - Visualización y valoración de lesiones en piel sospechosas de enfermedad localmente avanzada o signos inflamatorios compatibles con carcinoma inflamatorio.
- **Datos de pruebas complementarias** :

Todas las exploraciones realizadas por imagen en el diagnóstico y seguimiento se han valorado según la clasificación Birads

  - Mamografía. Características de la imagen obtenida y su tamaño. Valoración de su extensión y de su posible multifocalidad, multicentricidad, o bilateralidad.
  - Ecografía:

- Mamaria. Característica de las lesiones, tamaño y de su posible multifocalidad, multicentricidad, o bilateralidad.
- De las cadenas ganglionares: axilares, supraclaviculares y de la cadena de la mamaria interna. Descripción de las lesiones, su tamaño y si hay signos de sospecha. Especificación en el caso de conglomerado adenopático.
- Vascularización. Valoración mediante efecto Doppler de las lesiones mamarias y ganglionares.
- Resonancia magnética (RM):
  - Mamaria. Tipo de patrón y su extensión. Valoración de lesión única, multifocal, multicéntrica o bilateral.
  - De las cadenas ganglionares. Descripción de la localización única o múltiple de adenopatías de sospecha.
  - Valoración de la posible invasión de dermis, músculos pectorales o pared costal.
- Inserción de marcaje/s radiológico/s radio-opacos previamente al primer tratamiento, mediante ecografía o estereotaxia en la lesión mamaria o axilar, para su valoración pre-quirúrgica y su localización quirúrgica.
- Analítica general completa con marcadores tumorales: CEA (antígeno carcinoembrionario) y Ca 15.3 (antígeno carbohidrato 15.3).
- Radiografía de tórax. Postero-anterior y perfil.
- Estudio de extensión para descartar patología a distancia :
  - Gammagrafía ósea. Para el diagnóstico precoz y la monitorización de la extensión metastásica ósea si la hubiera
  - Ecografía de abdomen. Realizada siempre antes del primer tratamiento.
  - Tomografía computarizada. En casos localmente avanzados o con sospecha de afectación multiorgánica. Se recomienda su uso para realizar la punción dirigida a lesiones óseas o a otros órganos.
- Linfogammagrafía. En los casos en que por protocolo de la Unidad este indicada la BSGC.

- Ecocardiograma o ventriculografía isotópica (FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo) o MUGA (Multi Unit Gated Analysis) antes de iniciar el tratamiento sistémico.
- **Datos anátomo- patológicos y citológicos.**  
Tanto en el estudio inicial como en el de la pieza quirúrgica se han definido: el tipo histológico, el GH y por IHQ el estado de los RH, Her2 (por IHQ y/o FISH), p53 y Ki-67.
  - Iniciales, para diagnóstico. A todas las pacientes del estudio se les ha realizado:
    - Biopsia de la lesión mamaria mediante BAG o BAV.
    - BAG, BAV o PAAF de los ganglios de sospecha axilares o supraclaviculares en el caso de sospecha.
    - BAG o PAAF de lesiones fuera del territorio loco-regional de sospecha para descartar M1.
  - De la pieza quirúrgica.
- **Estadificación según sistema TNM (64).**  
Para la estadificación de todas las lesiones se han seguido las directrices de la 7ª edición UICC (Union for International Cancer Control) y AJCC (American Joint Committee on Cancer) editadas en 2010.
- **Valoración y decisión por el CUFM de realizar QTN.** La decisión de tratamiento primario ha sido determinada por la extensión de la enfermedad en mama y tejido ganglionar linfático y el fenotipo intrínseco clínico.
- **Visita conjunta del equipo quirúrgico y oncología médica.**
- **Preservación de la fertilidad.** Las pacientes premenopáusicas con deseo genésico se han remitido para su valoración a la Unidad de fertilidad y reproducción.
- **Consejo genético.** Según la edad y los antecedentes personales y familiares se ha remitido a las pacientes a la Unidad de consejo genético para su valoración.

#### **4.3.1.2. VARIABLES POST-TRATAMIENTO PRIMARIO**

- Valoración clínica de la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante.
- RM de la respuesta a la QTN en mama y tejido ganglionar.
- Visita conjunta de equipo quirúrgico- oncología médica
- Presentación en el CUFM
- Estudio preoperatorio con analítica completa al finalizar QTN.
- Repetición del estudio de extensión al finalizar tratamiento sistémico según la respuesta o sospecha de progresión.
- Visita preoperatoria por el Servicio de anestesia previa a la cirugía.

#### **4.3.2. ESTADIAJE.**

La estadificación loco-regional se ha realizado por el sistema TNM, según la 7ª edición de 2010, de la UICC y AJCC (64). Se ha realizado el estadiaje clínico inicial y el patológico post-tratamiento.(Ver Tabla VI).

#### **4.3.3. DETERMINACIÓN DEL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO**

El fenotipo intrínseco clínico se ha determinado mediante IHQ del RE, del RP, de Her2 y Ki67, según la clasificación subrogada del Consenso de St. Gallen del 2013 en 5 subtipos (118) :

- Luminal A: RE positivo, RP positivo superior al 20%, Her2 negativo y Ki67 inferior a 20%
- Luminal B Her2 negativo: RE positivo, RP positivo inferior al 20%, Her2 negativo y Ki67 inferior al 20%)
- Luminal B Her2 positivo: Re positivo, RP indiferente, Her2 positivo y Ki67 indiferente
- Her2: RH negativos, Her2 positivo, Ki67 indiferente
- Triple negativo: RH y Her2 negativos con Ki67 indiferente

En los casos con baja expresión de Her2 (+) e indeterminados (++) por IHQ se han realizado técnicas de hibridación in situ, con fluorescencia (FISH) o con plata (SISH). Estas determinaciones se han realizado en la BAG o BAV y en la pieza quirúrgica.

<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio IA</b>	T1 (T1mi)	N0	M0 M0(i+)
<b>Estadio IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1 (T1mi)	N1mi	M0
<b>Estadio IIA</b>	T0	N1 (no mi)	M0
	T1 (T1mi)	N1 (no mi)	M0
	T2	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>Estadio IIIC</b>	Cualquier T	N3	M0

Tabla VI  
Clasificación TNM (64)

#### **4.3.4. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.**

El esquema de tratamiento primario se ha ido adaptando a los resultados obtenidos en protocolos de investigación clínica. Podemos considerar 3 grupos de tipo de tratamiento quimioterápico :

- Esquemas sólo con antraciclinas. Se realizaron sobretodo en los primeros años de la recogida de datos (2006-2007).
- El esquema antraciclinas más taxanos de forma concomitante o secuencial, ha sido el más frecuente
- Tratamiento sólo con taxanos. En los últimos años la asociación de taxanos a anticuerpo monoclonales en ensayos de investigación.

A partir de 2008 se incorporó el tratamiento con trastuzumab en neoadyuvancia desde el inicio del tratamiento sistémico, a todas aquellas pacientes portadoras de lesiones Her2 positivo. Este tratamiento se continuó después de la cirugía hasta un total de 12 meses.

#### **4.3.5. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

##### **4.3.5.1. VALORACIÓN CLÍNICA.**

Exploración clínica según la UICC durante todo el tratamiento sistémico hasta su finalización y en la determinación del tipo de cirugía.

##### **4.3.5.2. VALORACIÓN POR MÉTODOS DE IMAGEN.**

Siempre que ha sido posible la valoración de la respuesta se ha realizado mediante RM mediante los criterios RECIST 1.1. (102).

##### **4.3.5.3. VALORACIÓN PATOLÓGICA**

La valoración de la respuesta patológica post-QTN de la mama y el tejido ganglionar, se ha realizado según el sistema de clasificación de Miller-Payne (187).

#### 4.3.6. TRATAMIENTO ADYUVANTE

- **QUIMIOTERAPIA** adyuvante. Sólo la han recibido 6 pacientes. Dos pacientes han recibido taxanos por no estar incluidos en el tratamiento primario, una paciente finalizó el tratamiento con taxanos que se suspendió antes de la cirugía por mala tolerancia, y tres pacientes entraron en estudio de investigación recibiendo dos de ellas pauta con capecitabina.
- **TRASTUZUMAB.** Todas las pacientes han realizado el tratamiento durante un año, concomitante con la QTN y/o después de la cirugía.
- **RADIOTERAPIA.** Todos los tratamientos conservadores han recibido RT sobre la mama, con irradiación de tejido ganglionar axilar y supraclavicular en caso de ganglios positivos y todos los casos de MRM según protocolo.
- **TRATAMIENTO HORMONAL.** Todas las pacientes con RH positivos han realizado HT según su estatus hormonal durante 5 años. En todas las pacientes premenopáusicas el tratamiento de elección ha sido tamoxifeno y en las postmenopáusicas letrozol. En 22 pacientes premenopáusicas se ha realizado tratamiento secuencial mediante tamoxifeno-exemestano según las recomendaciones vigentes.

#### 4.3.7. SEGUIMIENTO

Se ha realizado por los servicios implicados en el tratamiento y adecuándolo a la terapia realizada por cada uno de ellos.

Según el protocolo de la unidad, los servicios implicados en el seguimiento son: el equipo quirúrgico de los servicios de ginecología y cirugía general, servicio de oncología médica y servicio de oncología radioterápica.

Todas las pacientes a las que se les ha realizado una linfadenectomía axilar han sido valoradas y han seguido controles por el servicio de medicina física y rehabilitación del hospital.

Previamente al inicio de los controles de seguimiento, los resultados patológicos de la cirugía y los tratamientos adyuvantes requeridos en cada caso han sido valorados por el CUFM.

Los controles de analítica y pruebas de imagen han sido compartidos y solicitados indistintamente por cualquiera de los tres los servicios implicados.

El seguimiento se ha realizado según las siguientes pautas:

- **Equipo quirúrgico.**

Primera visita a los 10-15 días después del tratamiento quirúrgico. Valoración del resultado clínico y estético de la cirugía y estudio patológico de la pieza quirúrgica.

Se ha realizado control cada 6 meses los primeros 2 años, con exploración física y mamografía anual. En caso de tratamiento conservador de la mama, se ha solicitado una mamografía a los 6 meses de finalizada la radioterapia.

El seguimiento se realiza hasta los 10 años, con una visita anual, con exploración física y valoración mamográfica.

- **Servicio de oncología radioterápica.**

Tras finalizado el tratamiento se han realizado controles cada 6 meses hasta los dos años.

En algunos casos la periodicidad y duración se ha individualizado en función de la toxicidad atribuible al tratamiento.

- **Servicio de oncología médica.**

Los dos primeros años el control clínico con exploración física se ha realizado cada 4 meses, entre el segundo y quinto año cada 6 meses.

Hasta los 10 años de seguimiento con exploración física y mamografía anual.

A las pacientes que realizan hormonoterapia adyuvante se les solicitan los controles adecuados según el tratamiento realizado.

Las pacientes entradas en ensayos clínicos de investigación tienen un seguimiento de por vida en el servicio de oncología médica, realizándose el seguimiento según la pauta de cada uno de los protocolos.

El seguimiento de las pacientes afectas de CM que han realizado QTN queda reflejado en la Tabla VII.

	<b>1ª visita post-cirugía</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>18 meses</b>	<b>24 meses</b>	<b>Anual hasta 10 años</b>
<b>Cirugía</b>	10-15 días	Expl. física	Expl. Física Mamografía	Expl. física	Expl. Física Mamografía	Expl. Física Mamografía
<b>CUFM</b>	2 semanas					
<b>Oncología RT</b>	3-4 semanas	Expl. física	Expl. física	Expl. física	Expl. física	
<b>Oncología Médica</b>	3-4 semanas	Cada 4 meses		Cada 4 meses		Expl. Física Mamografía

Tabla VII

Seguimiento de las pacientes que han recibido QTN.

#### 4.3.8. CÁLCULO ESTADÍSTICO.

El estudio estadístico se realizó utilizando el paquete informático SPSS versión inglesa 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL), considerando todos los cálculos hasta el nivel de significancia de 0.05. Las correlaciones entre las variables clínico-patológicas se realizaron aplicando el test  $\chi^2$  (Fisher exact test).

El estudio de supervivencia se realizó aplicando el test de rangos en escala logarítmica de Kaplan-Meier. El análisis multivariado se calculó incluyendo todas las variables cuantitativas y cualitativas mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

## **5. RESULTADOS**



## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES DEL HOSPITAL DEL MAR TRATADAS CON TERAPIA NEOADYUVANTE EN EL PERIODO ENTRE EL 01-03-2006 Y EL 30-06-2013.

Las principales características clínico-patológicas de las 239 pacientes del estudio se describen en la Tabla VIII.

#### 5.1.1. EDAD.

La edad de las pacientes esta comprendida entre los 28 y 84 años, con una mediana de 56,0 años. La edad entre los 51 y 70 años en 118 mujeres (49,4%) ha sido la más frecuente, en 83 (34,7%) de 50 años o menos y en 38 (15,9%) de 71 años o más. Ver Figura 7.

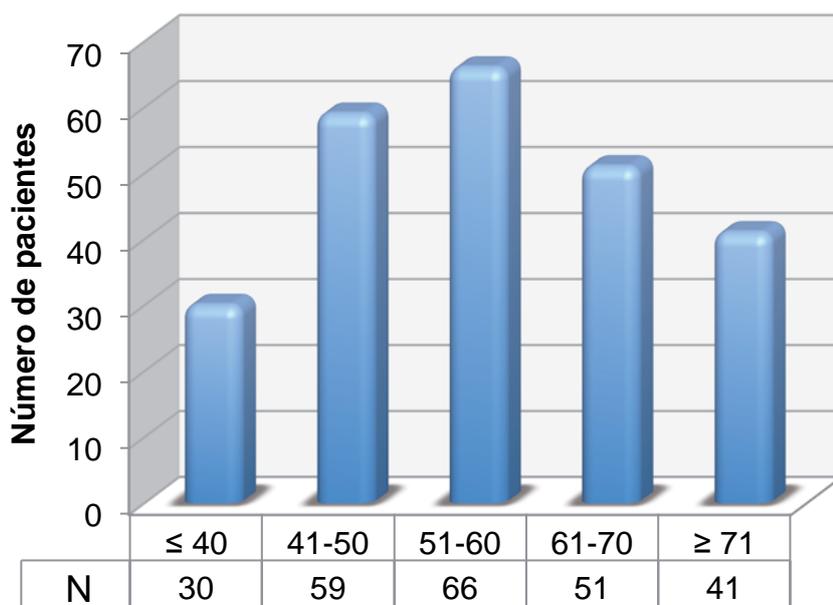


Figura 7

Edad de las pacientes del estudio en el diagnóstico

### 5.1.2. TRATAMIENTO RECIBIDO.

En todos los casos (239 pacientes) se ha realizado tratamiento primario con quimioterapia (100%). 49 casos (20,5%) han recibido además tratamiento específico anti-Her2 con trastuzumab durante un año.

### 5.1.3. ESTADO HORMONAL.

149 pacientes eran menopáusicas al inicio del tratamiento (62,3%), 86 premenopáusicas (36,0%) y no se ha podido valorar en 4 casos (1,7%).

### 5.1.4. EXPLORACIÓN CLÍNICA INICIAL.

Las lesiones mamarias se han valorado según la clasificación TNM.

Se ha administrado QTN en 4 casos T0 (1,7%) y en 7 casos T1 (2,9%) por exploración clínica, que presentaban por pruebas de imagen (mamografía, ecografía o RM) lesiones de 21 mm. o más.

El tamaño más frecuente, T2, en 106 pacientes (44,4%), 80 pacientes T3 (33,5%), 41 casos (17,2%) con T4. Un caso (0,4%) no se ha podido clasificar. Ver Figura 8.

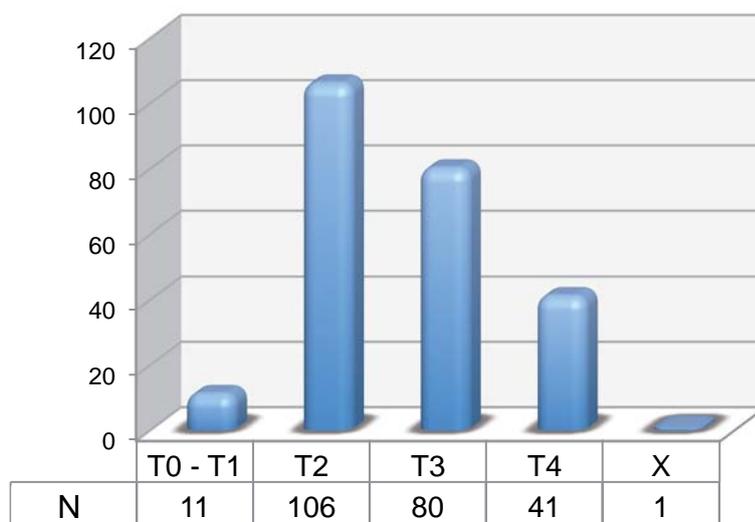


Figura 8

Tamaño clínico inicial de la lesión mamaria por exploración clínica

#### **5.1.5. GRADO HISTOLÓGICO (GH).**

En grado histológico más frecuente ha sido el GH-III en 71 casos (29,7%), el GH-II en 59 (24,6%) y GH-I en 35 (14,6%). En 74 casos (31,0%) el GH ha sido desconocido.

#### **5.1.6. GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES.**

En 114 (47,7%) pacientes la exploración clínica de las áreas ganglionares ha sido negativa (N0). Se clasificaron 97 casos como N1 (40,6%), 23 como N2 (9,6%) y 3 como N3 (1,3%). En 2 casos (0,8%) la exploración clínica no reflejaba la exploración de los territorios ganglionares.

#### **5.1.7. HISTOLOGÍA.**

El tipo histológico más frecuente fue el CDI, 178 casos (74,5%). Hubo 42 (17,6%) lesiones infiltrantes en las que no constaba el tipo histológico y 14 (5,9%) con CLI. Lesiones poco frecuentes fueron, 2 casos de carcinoma medular (0,8%), un caso de carcinoma mucinoso (0,4%) y un caso de carcinoma mixto ductal-lobulillar (0,4%). La paciente en que la BAG después de 2 punciones fue de CDIS (0,4%) recibió QTN por N2.

#### **5.1.8. RECEPTOR DE ESTRÓGENO.**

Considerando un punto de corte para el marcador en el 1% de las células tumorales con expresión del receptor, según las guías ASCO/CAP, en 152 pacientes el RE fue positivo (63,6%), negativo en 84 casos (35,1%) y desconocido en 3 (1,3%).

#### **5.1.9. RECEPTOR DE PROGESTERONA.**

Considerando un punto de corte para el marcador en el 1% de las células tumorales con expresión del receptor, según las guías ASCO/CAP, Ha sido positivo en 118 casos (49,4%), negativo en 116 pacientes (48,5%) y desconocido en 5 (2,1%).

#### **5.1.10. SOBREENPRESIÓN O AMPLIFICACIÓN DE HER2.**

Por IHQ o FISH. Her2 estaba sobreexpresado y/o amplificado en 49 casos (20,5%), siendo negativo en las 190 (79,5%) lesiones restantes.

#### **5.1.11. FENOTIPO CLÍNICO TRIPLE NEGATIVO.**

51 casos fueron de fenotipo triple negativo (21,3%), presentando las 188 (78,7%) restantes positividad en RH y/o Her2.

#### **5.1.12. PROLIFERACIÓN DE Ki-67.**

Se consideró alta proliferación en 149 casos (62,3%) cuando el índice de proliferación Ki67 fue igual o superior al 20% medido sobre células tumorales, y baja proliferación en 53 casos (22,2%), en que fue inferior al 20%. En 37 casos (15,5%), Ki67 no pudo determinarse.

CARACTERÍSTICAS	Nº DE PACIENTES	%	MEDIANA	RANGO
<b>Edad</b>			56,0	28 - 84
≤ 50	83	34,7		
51-70	118	49,4		
≥ 71	38	15,9		
<b>Tratamiento recibido</b>				
Quimioterapia (QTN)	239	100,0		
QTM + Trastuzumab	49	20,5		
<b>Estado hormonal</b>				
Pre-menopausia	86	36,0		
Post-menopausia	149	62,3		
Desconocido	4	1,70		
<b>Exploración clínica inicial</b>				
T0	4	1,7		
T1	7	2,9		
T2	106	44,4		
T3	80	33,5		
T4	41	17,2		
Desconocido	1	0,4		
<b>Grado histológico (GH)</b>				
I	35	14,6		
II	59	24,7		
III	71	29,7		
Desconocido	74	31,0		
<b>Ganglios linfáticos regionales</b>				
N0	114	47,7		
N1	97	40,6		
N2	23	9,6		
N3	3	1,3		
Desconocido	2	0,8		
<b>Tipo histológico (TH)</b>				
CDIS	1	0,4		
CDI	178	74,5		
CLI	14	5,9		
Mixto D-L	1	0,4		
Infiltrantes (TH no especificado)	42	17,6		
Medular	2	0,8		
Mucinoso	1	0,4		
<b>Receptor de estrógeno (RE)</b>				
Positivo	152	63,6		
Negativo	84	35,1		
Desconocido	3	1,3		
<b>Receptor de progesterona (RP)</b>				
Positivo	118	49,4		
Negativo	116	48,5		
Desconocido	5	2,1		
<b>Sobreexpresión de Her2</b>				
Positivo	49	20,5		
Negativo	190	79,5		
<b>Triple negativo</b>				
Si	51	21,3		
No	188	78,7		
<b>Proliferación. Ki-67</b>				
Alto ≥ 20%	149	62,3		
Bajo < 20%	53	22,2		
Desconocido	37	15,5		

Tabla VIII

Principales características clínico-patológicas en el diagnóstico

T y N según clasificación TNM. CDIS: Carcinoma ductal in situ. CDI: Carcinoma ductal infiltrante. CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante

## OTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

### 5.1.13. ANTECEDENTES PERSONALES DE INTERÉS

76 pacientes presentaban **patología crónica** (31,8%). Hipertensión arterial en 43 de ellas, que en 25 casos estaba asociada a cardiopatía (12 pacientes), diabetes (16 pacientes) y cardiopatía más diabetes en 3. Solo diabetes en 6 pacientes y en 2 solo cardiopatía. En 163 pacientes no había patología previa.

35 pacientes tenían el diagnóstico de **otras neoplasias** :

- 3 lesiones in situ : 1 carcinoma basocelular de dermis y 1 carcinoma in situ de cérvix anteriores a la neoplasia de mama.
- 4 pacientes con neoplasia de colon anterior.
- Diagnóstico de CM contralateral metacrónico en 14 casos, en dos casos anteriormente diagnosticadas de neoplasia gástrica y de in situ de cérvix. En 8 casos el diagnóstico de neoplasia mamaria fue sincrónico: en 3 de ellos la neoplasia contralateral fue diagnosticada antes de un año después del tratamiento, en otro caso hubo una RPC en la mama contralateral y en 4 casos la lesión inicial en la mama contralateral fue de CDIS.
- 6 casos con otros diagnósticos de malignidad anteriores: 1 neoplasia gástrica, 1 pancreática, 1 renal, 2 pulmonares y 1 vesical.

### 5.1.14. LATERALIDAD.

En 121 (50,6%) pacientes la neoplasia se diagnosticó en mama derecha y en 118 en mama izquierda (49,9%).

### 5.1.15. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN MAMARIA

Siguiendo la nomenclatura de la clasificación TNM ha sido (Ver Tabla IX):

En cuadrante supero-externo (CSE) 83 casos (34,7%), en zona retroareolar 22 (9,2%), en cuadrante ínfero-externo (CIE) 20 lesiones (8,4%), en cuadrante supero-interno (CSI) 16 (6,7%) y cuadrante infero-interno (CIInt) 14 (5,9%). En

cola de Spencer se localizaron 5 lesiones (2,0%). Las lesiones superpuestas, en intercuadrantes, han sido 56 (23,4%), de ellas, 27 (11,3%) en unión de cuadrantes superiores (UCS), 17 (7,1%) en unión de cuadrantes externos (UCE), 11 (4,6%) en unión de cuadrantes inferiores (UCInf), y sólo una (0,4%) en unión de cuadrantes internos (UCInt). 23 casos (9,6%) han presentado otras localizaciones, en 18 (7,5%) la lesión mamaria ocupaba más de un cuadrante de la mama, en 3 (1,3%) la lesión se ha localizado en el surco submamario y en 2 (0,4%) en otras localizaciones.

Localización	Total	%
CSE	83	34,7
Retroareolar	22	9,2
CIE	20	8,4
CSI	16	6,7
CIInt	14	5,9
Cola de Spencer	5	2,0
Superpuestas		
UCS	27	11,3
UCE	17	7,1
UCInf	11	4,6
UCInt	1	0,4
Otras		
Más de un cuadrante	18	7,5
Surco submamario	3	1,3
Otras localizaciones	2	0,4

Tabla IX

Localización de la lesión mamaria

CSE: cuadrante supero-externo. CIE: cuadrante ífero-externo. CSI: Cuadrante supero-interno. CIInt: cuadrante infero-interno. UCS: unión de cuadrantes superiores. UCE: unión de cuadrantes externos. UCInf: unión de cuadrantes inferiores. UCInt: unión de cuadrantes internos.

### 5.1.16. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS

Se ha realizado mediante exploración clínica en el momento del diagnóstico según la clasificación TNM. Ver Tabla X.

En 4 (1,7%) casos no había lesión mamaria palpable, considerándose estadio cero, en 6 casos (2,5%) ha sido IA, en 1 caso (0,4%) IB, en 61 (25,5%) IIA, 72 (30,1%) han sido IIB, 52 (21,8%) IIIA, 41 (17,2%) IIIB y 2 (0,8%) IIIC.

Estadio	Total	%
Cero	4	1,7
IA	6	2,5
IB	1	0,4
IIA	61	25,5
IIB	72	30,1
IIIA	52	21,8
IIIB	41	17,2
IIIC	2	0,8

Tabla X

Clasificación por estadios según la exploración clínica y la clasificación TNM

### 5.1.17. IMAGEN MAMOGRÁFICA (MX). Ver Figuras 9 y 10.

Las imágenes radiológicas han sido clasificadas según su morfología y sospecha de malignidad según la 5ª edición de la clasificación BI-RADS de 2013.

La imagen radiológica más frecuente ha sido de nódulo clasificado como BI-RADS 4 ó 5 en 108 pacientes (45,2%), en 29 casos el nódulo se encontraba asociado a microcalcificaciones (26,9% de los nódulos). Se ha visto una zona de distorsión en 23 de los casos (9,6%) y solo microcalcificaciones BI-RADS 4

ó 5 en 16 (6,7%). Asimetría en 15 casos (6,3%) y en 6 aumento de densidad (2,5%). En 9 casos la imagen fue de sospecha de linfangitis carcinomatosa (3,8%). En 14 casos no se visualizó imagen mamográfica altamente sospechosa de malignidad (5,9%), en 3 casos la imagen radiológica no se pudo valorar correctamente (Birads 0) (1,3%) y en 3 la imagen obtenida no fue de sospecha de malignidad (1,3%). En los 20 casos descritos, la imagen ecográfica se calificó como BI-RADS 4 ó 5.

En todos los casos en que radiológicamente la imagen obtenida fue únicamente de microcalcificaciones, la imagen ecográfica fue de lesión sólida BI-RADS 4 ó 5.

La lesión fue multifocal o multicéntrica con categoría BI-RADS 4 ó 5 en 14 y 4 casos respectivamente (5,9 y 1,7%).

En 26 casos (10,9%) no se ha podido valorar la imagen mamográfica.

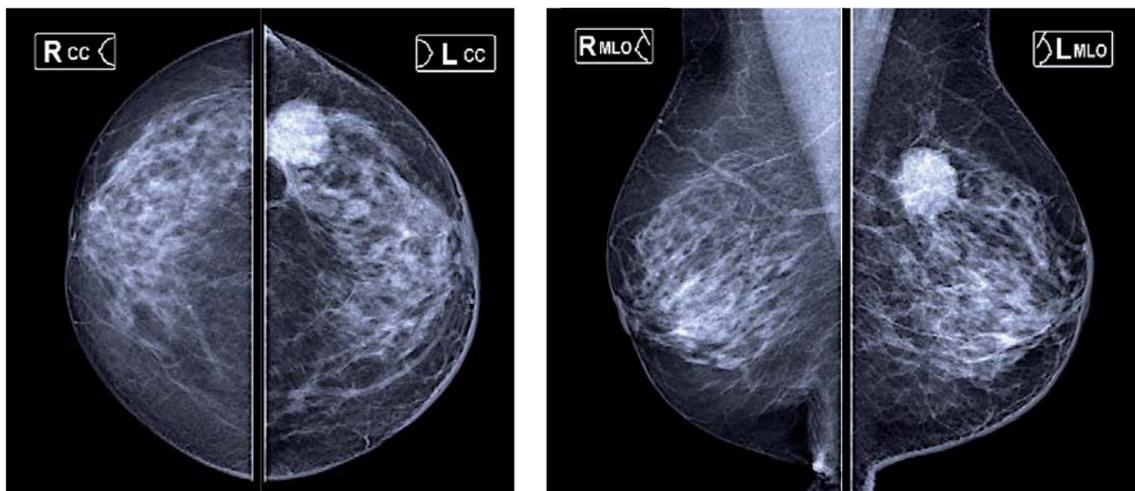


Figura 9

Imagen mamográfica de nódulo de bordes espiculados de 25 mm. en CSE de mama izquierda. BIRADS-5

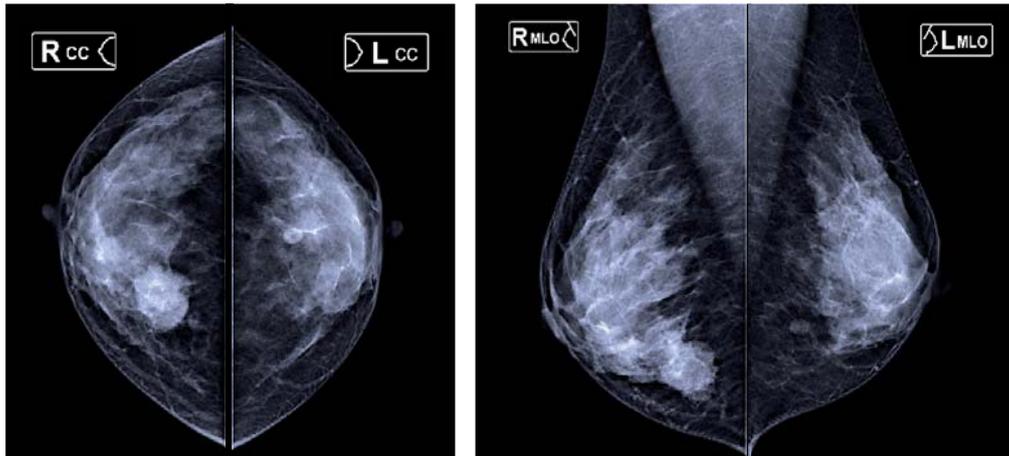


Figura 10

Nódulo de bordes mal definidos de 22 mm. con aumento de densidad y microcalcificaciones pleomórficas que se extienden del nódulo hacia pezón. BIRADS-5

#### 5.1.18. IMAGEN ECOGRÁFICA. Ver Figuras 11 y 12

Las imágenes ecográficas también han sido clasificadas según su morfología y su sospecha de malignidad según la 5ª edición de la clasificación BI-RADS de 2013.

La **imagen mamaria** de lesión sólida BI-RADS 4 ó 5 ha sido la más frecuente en 167 pacientes (69,9%). En 40 casos la lesión ha sido sólida multifocal (16,7%) y en 9 multicéntrica (3,8%). En 12 casos la imagen ha sido una zona heterogénea (5,0%), en un caso de lesión benigna (0,4%) y un caso de sospecha de quiste complejo (0,4%). No se visualizó imagen sospechosa en 4 casos (1,7%). En 5 casos no se ha podido valorar la imagen ecográfica (2,0%). Ver Figura 11.

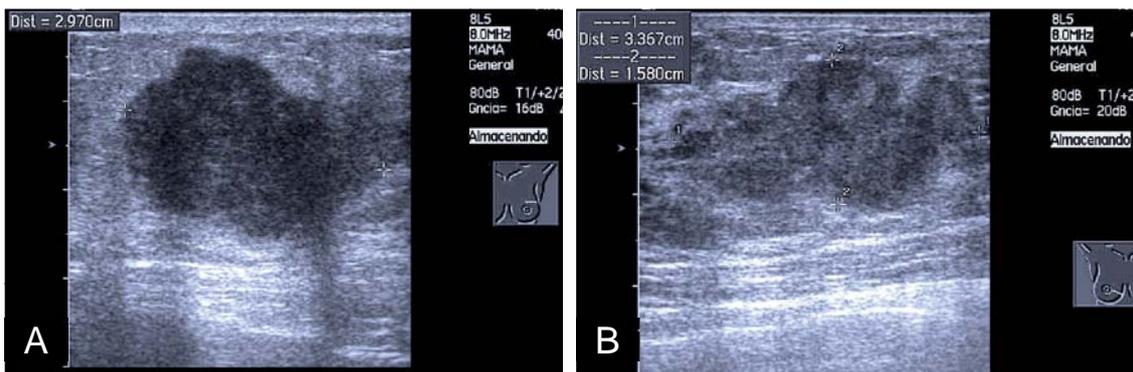


Figura 11

Imagen ecográfica de las lesiones mamarias vistas por mamografía de las figuras 9 y 10

A: Nódulo hipoeicoico, polilobulado de 29 mm. BIRADS-5.

B: Nódulo hipoeicogénico de bordes mal definidos con microcalcificaciones de 33 mm. BIRADS-5.

En 82 casos no ha habido sospecha ecográfica de **afectación ganglionar**(34,3%), en 24 casos la imagen ha sido de engrosamiento cortical (10,0%) y en 6 casos a pesar de exploración clínica positiva no se han visualizado ganglios axilares (2,5%). En 5 casos no se ha podido valorar la afectación ganglionar linfática (2,0%). En todos los demás 122 casos (51,0%) la imagen ha sido de sospecha de afectación ganglionar metastásica: en 112 casos de afectación de niveles I ó II ipsilaterales (46,9%), en 5 casos de conglomerado ganglionar axilar de niveles I y II (2,0%) y en 5 casos de afectación infraclavicular ipsilateral (2,0%). Ver Figura 12.

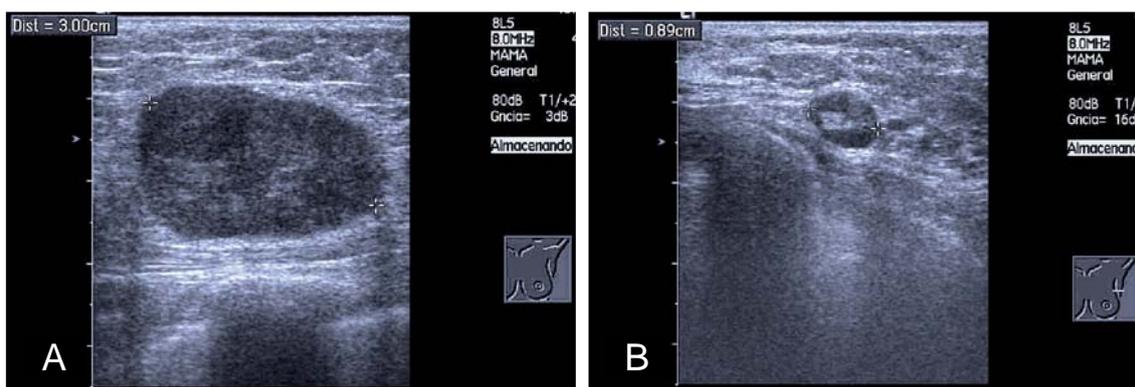


Figura 12

Imagen ecográfica de adenopatías axilares con sospecha de infiltración

A: Adenopatía sospechosa de infiltración de 32 mm

B: Adenopatía axilar de 15 mm. con engrosamiento cortical, sospechosa de afectación

### 5.1.19. IMAGEN EN RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) Ver Figuras 13 y 14

Clasificación según las categorías BI-RADS de la 5ª edición de 2013.

La **imagen mamaria** más frecuente ha sido el patrón nodular BI-RADS 4 ó 5 en 126 pacientes (52,7%). En 27 casos el patrón ha sido segmentario de alta sospecha (11,3%), en 37 casos la imagen sospechosa ha sido multifocal (15,5%) y en 11 multicéntrica (4,6%). No se ha podido valorar la RM en 38 casos (15,9%).

En 152 casos no se ha visualizado afectación de la **piel mamaria** (63,6%). Se ha visto edema de dermis en 25 (10,5%), infiltración dérmica en 16 casos (6,7%) y retracción de la piel próxima a la lesión en 9 (3,8%).

En 11 casos (4,6%) en que la lesión mamaria tenía una localización muy posterior, se ha identificado **retracción-invasión de pectoral mayor**.

En 76 casos no ha habido sospecha de **afectación ganglionar** (31,8%), en 9 casos la imagen ha sido de engrosamiento cortical (3,8%) y en 6 casos a pesar de exploración clínica positiva no se han visualizado ganglios axilares (2,5%). En 111 casos sí que se ha visto afectación ganglionar axilar : en 103 afectación de nivel I ó II ipsilateral (43,0%), en 4 conglomerado axilar (1,7%), en 3 afectación de la cadena mamaria interna y axila ipsilateral (1,3%) y en un caso afectación de los ganglios supraclaviculares (0,4%). No se ha podido hacer una valoración ganglionar en 37 casos (15,5%).

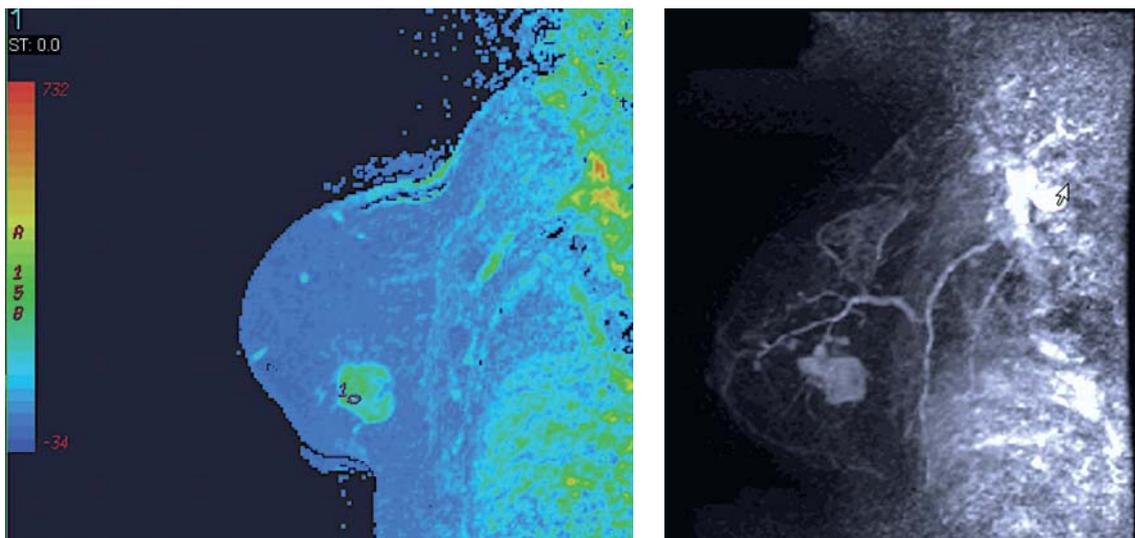


Figura 13

Imagen por resonancia magnética

Lesión hipercaptante de bordes irregulares de 32 mm, con captación precoz del 60% y curva de lavado tipo 2. No se aprecian adenopatías sospechosas. BIRADS-5

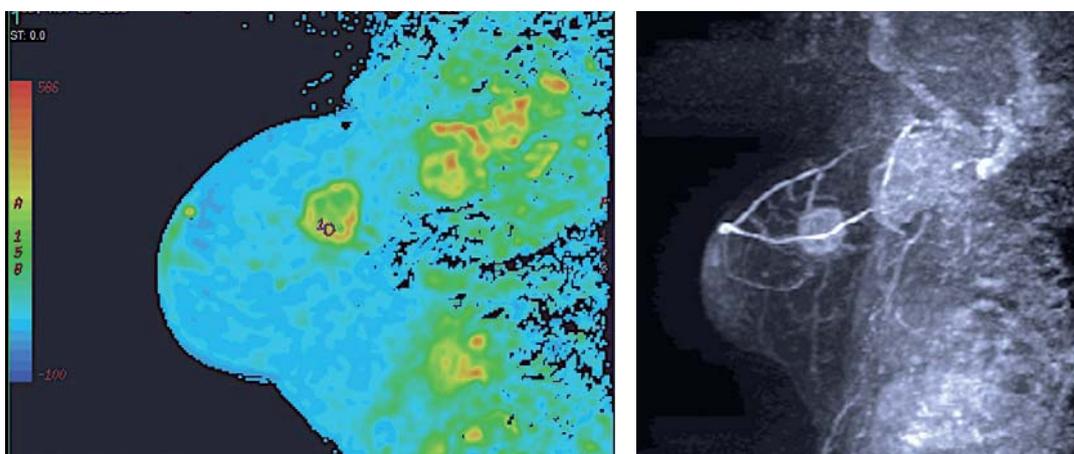


Figura 14

Imagen por resonancia magnética

Lesión hipercaptante de bordes lisos con captación en anillo de 29 mm. Captación precoz del 100% y curva de lavado tipo 3. Conglomerado axilar de carácter infiltrativo de 75 mm. BIRADS-5

## 5.2. CORRELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO CON LOS FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS TRADICIONALES PRE-TRATAMIENTO EN ESTA COHORTE DE PACIENTES. Ver Tabla XI.

Los resultados totales han sido calculados sobre el número de casos en que se ha tenido información del fenotipo intrínseco clínico, 239 pacientes.

El fenotipo intrínseco clínico ha sido : 43 luminal A (18,0%), 82 luminal B-Her2 negativo (34,3%), 32 luminal B-Her2 positivo (13,4%), 31 Her2 (13,0%) y 51 triple negativo (21,3%).

Se ha realizado una correlación entre el tamaño de la lesión mamaria por exploración clínica, la sospecha de afectación ganglionar clínica y el grado histológico de la biopsia con aguja gruesa.

### 5.2.1. TAMAÑO CLÍNICO.

Se ha tenido información sobre 238 casos.

- **T0:** 4 casos (1,7%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos : Luminal A ninguno (0%), luminal B-Her2 negativo 1 (1,2%), luminal B-Her2 positivo ninguno (0%), Her2 2 casos (6,5%) y triple negativo 1 (2,0%).
- **T1:** 7 casos (2,9%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos : Luminal A 1 (2,3%), luminal B-Her2 negativo 4 (4,9%), luminal B-Her2 positivo ninguno (0%), Her2 1 caso (3,2%) y triple negativo 1 (2,0%).
- **T2:** 106 casos (44,4%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 18 (41,9%), luminal B-Her2 negativo 35 (42,7%), luminal B-Her2 positivo 11 (34,4%), Her2 16 casos (51,6%) y triple negativo 26 (51,0%).

- **T3:** 80 casos (33,5%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 17 (39,5%), luminal B-Her2 negativo 27 (32,9%), luminal B-Her2 positivo 13 (40,6%), Her2: 9 casos (29,0%) y triple negativo 14 (27,5%).
- **T4:** 41 casos (17,2%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 7 (16,3%), luminal B-Her2 negativo 14 (17,1%), luminal B-Her2 positivo 8 (25,0%), Her2 3 casos (9,7%) y triple negativo 9 (17,6%).
- **Tx:** 1 caso (4,0%). Luminal B-Her2 negativo 1 (1,2%). Ningún caso en los otros fenotipos intrínsecos (0%).

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño de la lesión mamaria por exploración clínica y el fenotipo intrínseco clínico ( $p = 0.756$ ).

### 5.2.2. AFECTACIÓN GANGLIONAR CLÍNICA.

Se ha tenido información sobre 237 casos.

- **N0:** 114 casos (47,7%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 29 (67,4%), luminal B-Her2 negativo 38 (46,3%), luminal B-Her2 positivo 11 (34,4%), Her2 13 casos (41,9%) y triple negativo 23 (45,1%).
- **N1:** 97 casos (40,6%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 14 (32,6%), luminal B-Her2 negativo 37 (45,1%), luminal B-Her2 positivo 13 (40,6%), Her2: 15 casos (48,4%) y triple negativo 18 (35,3%).
- **N2:** 23 casos (9,6%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A ninguno (0%), luminal B-Her2 negativo 4 (4,9%), luminal B-Her2 positivo 7 (21,9%), Her2: 2 casos (6,5%) y triple negativo 10 (19,6%).

- **N3:** 3 casos (1,3%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos : Ningún luminal A (0%), luminal B-Her2 negativo 1 (1,2%), luminal B-Her2 positivo 1 (3,1%), Her2 1 caso (3,2%) y ningún triple negativo (0%).
- **Nx:** 2 casos (0,8%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos : Luminal B-Her2 negativo 2 (2,4%). Ningún caso en los otros fenotipos (0%).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la afectación clínica de las áreas ganglionares y el fenotipo intrínseco clínico ( $p = 0.016$ ). Se evidenció una menor afectación ganglionar en las lesiones luminales A respecto a los otros fenotipos. La afectación axilar con ganglios adheridos entre ellos o a otras estructuras, fue superior en las lesiones luminal B-Her2 positivo y en las triple negativas.

### 5.2.3. GRADO HISTOLÓGICO.

Se ha tenido información sobre 165 casos. Todos los casos en los que no se ha obtenido la clasificación de GH, han sido diagnosticados de lesión infiltrante.

- **GH-I:** 35 casos (14,6%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 14 (32,6%), luminal B-Her2 negativo 16 (19,5%), luminal B-Her2 positivo 3 (9,4%), ningún Her2 (0%), triple negativo 2 (3,9%).
- **GH-II:** 59 casos (24,7%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 8 (18,6%), Luminal B-Her2 negativo 30 (36,6%), luminal B-Her2 positivo 11 (34,4%), Her2 5 casos (16,1%) y triple negativo 5 (9,8%).
- **GH-III:** 71 casos (29,7%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 2 (4,7%), luminal B-Her2 negativo 16 (19,5%), luminal B-Her2 positivo 9 (28,1%), Her2 15 casos (48,4%) y triple negativo 29 (56,9%).

- **GH-x:** 74 casos (31,0%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 19 (44,2%), luminal B-Her2 negativo 20 (24,4%), luminal B-Her2 positivo 9 (28,1%), Her2 11 casos (35,5%) y triple negativo 15 (29,4%).

La asociación entre el GH y el fenotipo intrínseco clínico ha sido estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Se ha observado un GH más alto (GH-III) en las lesiones Her2 y triple negativas.

N (%)	Total	Luminal A	Luminal B Her2 -	Luminal B Her2 +	Her2	Triple negativo	Valor p
<b>T clínico</b>							<b>0.756</b>
T0	4 (1,7)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	2 (6,5)	1 (2,0)	
T1	7 (2,9)	1 (2,3)	4 (4,9)	0 (0)	1 (3,2)	1 (2,0)	
T2	106 (44,4)	18 (41,9)	35 (42,7)	11 (34,4)	16 (51,6)	26 (51,0)	
T3	80 (33,5)	17 (39,5)	27 (32,9)	13 (40,6)	9 (29,0)	14 (27,5)	
T4	41 (17,2)	7 (16,3)	14 (17,1)	8 (25,0)	3 (9,7)	9 (17,6)	
Tx	1 (4,0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>N clínico</b>							<b>0.016</b>
N0	114 (47,7)	29 (67,4)	38 (46,3)	11 (34,4)	13 (41,9)	23 (45,1)	
N1	97 (40,6)	14 (32,6)	37 (45,1)	13 (40,6)	15 (48,4)	18 (35,3)	
N2	23 (9,6)	0 (0)	4 (4,9)	7 (21,9)	2 (6,5)	10 (19,6)	
N3	3 (1,3)	0 (0)	1 (1,2)	1 (3,1)	1 (3,2)	0 (0)	
Nx	2 (0,8)	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>GH</b>							<b>&lt; 0.001</b>
GH-I	35 (14,6)	14 (32,6)	16 (19,5)	3 (9,4)	0 (0)	2 (3,9)	
GH-II	59 (24,7)	8 (18,6)	30 (36,6)	11 (34,4)	5 (16,1)	5 (9,8)	
GH-III	71 (29,7)	2 (4,7)	16 (19,5)	9 (28,1)	15 (48,4)	29 (56,9)	
GH-x	74 (31,0)	19 (44,2)	20 (24,4)	9 (28,1)	11 (35,5)	15 (29,4)	
<b>Total</b>	<b>239</b>	<b>43 (18,0)</b>	<b>82 (34,3)</b>	<b>32 (13,4)</b>	<b>31 (13,0)</b>	<b>51 (21,3)</b>	

Tabla XI

Correlación entre el fenotipo intrínseco clínico con los factores clínico-patológicos tradicionales pre-tratamiento

T y N: Según la clasificación TNM. GH: Grado histológico. GH-x: valor desconocido

### 5.3. RELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO CON EL TRATAMIENTO RECIBIDO EN SU TERAPIA NEOADYUVANTE. Ver Tabla XII.

Los resultados totales han sido calculados sobre el número total de casos incluidos en el estudio (239) y los resultados según el fenotipo intrínseco clínico sobre el número total de cada uno de ellos: 43 casos luminal A (18,0%), 82 luminal B-Her2 negativo (34,3%), 32 luminal B-Her2 positivo (13,4%), 31 Her2 (13,0%) y 51 triple negativo (21,3%).

#### 5.3.1. MOTIVO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

Los resultados se han obtenido sobre 57 casos (23,8% del total de casos), en que se ha dispuesto de la información sobre la posibilidad de tratamiento conservador sobre la mama después del tratamiento primario, o en el caso de lesiones avanzadas con fines quirúrgicos por no ser tributarias de cirugía inicial.

- **Fin conservador:** 10 casos (17,5%) de 57 casos. La distribución según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 1 caso (11,1%) de 43, luminal B-Her2 negativo 3 (15,0%) de 82, luminal B-Her2 positivo 1 (11,1%) de 32, Her2 2 casos (40,0%) de 31 y triple negativo 3 (21,4%) de 51.
- **Fin operable:** 44 casos (77,2%) de 57 casos. Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 7 casos (77,8%) de 43, luminal B-Her2 negativo 16 (80,0%) de 82, luminal B-Her2 positivo 8 (88,9%) de 32, Her2 3 casos (60,0%) de 31 y triple negativo 10 (71,4%) de 51.
- **No valorable:** 3 casos (5,3%) de 239. Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 7 casos (11,1%) de 43, luminal B-Her2 negativo 1 (5,0%) de 82, ningún caso luminal B-Her2 positivo o Her2 (0%) y triple negativo 1 (7,1%) de 51.

No se ha tenido información de la valoración en 182 casos (76,2%) del total de 239 pacientes, distribuyéndose según el fenotipo: Luminal A 34 casos (18,7% del total), luminal B-Her2 negativo 62 (34,0%), luminal B-Her2 positivo 23 (12,6%), Her2 26 casos (14,3%) y triple negativo 37 (20,3%).

No se ha observado una relación estadísticamente significativa ( $p = 0.865$ ) de iniciar QTN con fin conservador o con fin operable en aquellas lesiones localmente avanzadas.

### 5.3.2. TIPO DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDA. Ver Figura 15

Las pautas de QTN se fueron modificando según las recomendaciones de las guías clínicas internacionales, así como los ensayos de investigación clínica, con el fin de aumentar el número de RPC.

- **Antraciclinas** en 11 casos (4,6%) de los 239 casos incluidos en el estudio. Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 2 casos (4,7%), luminal B-Her2 negativo 1 (1,2%), luminal B-Her2 positivo 1 (3,1%), Her2 3 casos (9,7%) y triple negativo 4 (7,8%).
- **Taxanos** en 26 casos (10,9%) de los 239 del estudio. Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 1 caso (2,3%), luminal B-Her2 negativo 7 (8,5%), luminal B-Her2 positivo 8 (25,0%), Her2 6 casos (19,4%) y triple negativo 4 (7,8%).
- **Antraciclinas más taxanos.** Ha sido la pauta más frecuente, en 200 pacientes, el 83,7% de todas las pacientes incluidas en el estudio. Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 40 casos (93,0%), luminal B-Her2 negativo 74 (90,2%), luminal B-Her2 positivo 23 (71,9%), Her2 21 casos (67,7%) y triple negativo 42 (82,4%).
- **Otras pautas** de administración en 2 casos, el 0,8% de todas las pacientes. Según el fenotipo intrínseco clínico, las pacientes que han

recibido este tratamiento son : 1 paciente Her2 (3,2%) y 1 paciente triple negativo (2,0%).

Se observó una relación estadísticamente significativa ( $p = 0.025$ ) respecto al tratamiento realizado y el fenotipo intrínseco clínico. Se evidenció un mayor uso de taxanos en Luminal B-Her2 positivo y Her2 asociado al uso de la terapia combinada de este quimioterápico con el anticuerpo anti-Her2 trastuzumab.

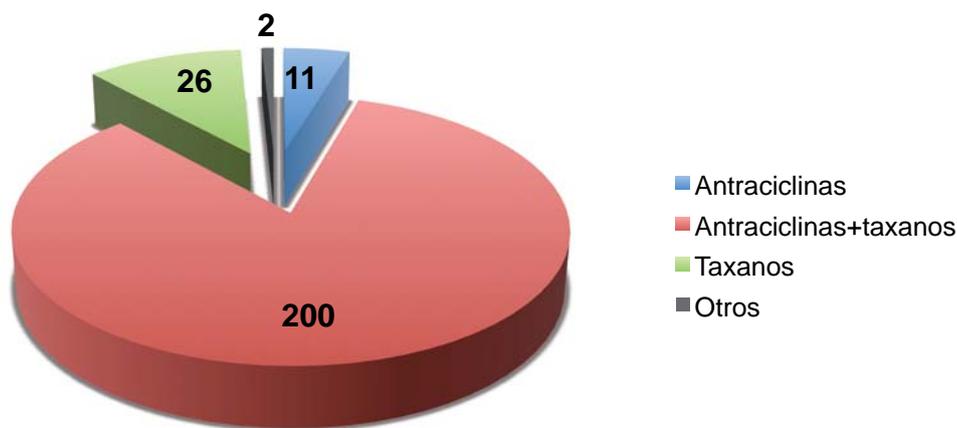


Figura 15  
Tipos de quimioterapia neoadyuvante recibida

### 5.3.3. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON TRASTUZUMAB.

Del total de 239 pacientes del estudio, solo en 49 casos (20,5%) hubo una sobreexpresión y/o ampliación de Her2, recibiendo tratamiento específico con trastuzumab durante un año. Su administración se realizó conforme a las guías clínicas internacionales actualizadas en cada momento, administrándose de manera adyuvante los primeros casos. No fue administrado a los fenotipos que no expresaron Her2 (190 casos, 79,5%).

Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos, el tratamiento se realizó en :

- Luminal B-Her2 positivo, 26 casos (81,3%) de forma neoadyuvante y 6 (18,8%) adyuvante.

- Her2 positivo, 23 casos (74,2%) de forma neoadyuvante y 8 (25,8%) adyuvante.

Asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre el fenotipo intrínseco clínico y el tratamiento con el anticuerpo anti-Her2 trastuzumab.

#### 5.3.4. TIPO DE CIRUGÍA REALIZADO.

El tipo de cirugía realizada ha podido ser valorada en 239 casos incluidos en el estudio y su descripción según el fenotipo intrínseco clínico de las lesiones.

El fenotipo intrínseco clínico no ha alterado el planteamiento del tipo de cirugía, el tratamiento ha dependido de la respuesta obtenida en la mama y en el tejido ganglionar.

#### CIRUGÍA DE LA MAMA.

El tratamiento conservador ha sido el de elección siempre que ha sido posible, tanto por el tamaño tumoral inicial y la clasificación según el sistema TNM, como por la respuesta obtenida después del tratamiento primario. La indicación se ha realizado según el protocolo de la Unidad.

El tratamiento de la mama fue conservador de la mama en 167 casos (69,8%) y mastectomía en 72 (30,1%). En la Tabla XIII se observa el tratamiento de la mama, conservador o mastectomía según el fenotipo intrínseco clínico.

N (%)	Total	Luminal A	Luminal B Her2-	Luminal B Her2+	Her2	TN
<b>Conservador</b>	167 (69,9)	26 (60,5)	56 (68,3)	21 (65,6)	25 (80,6)	39 (76,5)
<b>Mastectomía</b>	72 (30,1)	17 (39,5)	26 (31,7)	11 (34,4)	6 (19,4)	12 (23,5)

Tabla XIII  
Tipo de cirugía mamaria realizada

En los casos en que se ha indicado una valoración por la Unidad de consejo genético y se ha diagnosticado una mutación genética, la valoración quirúrgica se ha realizado de forma bilateral, siempre con información y conformidad de la paciente.

Se ha realizado mastectomía en todos los casos en que la cirugía no ha podido ser conservadora y en las pacientes con carcinoma inflamatorio.

La reconstrucción inmediata en caso de mastectomía se ha valorado conjuntamente con los Servicios de Cirugía Plástica y Radioterapia.

### **CIRUGÍA DEL TERITORIO GANGLIONAR.**

La cirugía del territorio ganglionar se ha ido modificando conforme a las últimas guías clínicas aceptadas internacionalmente.

En los años en que se inició nuestro estudio no era aceptada la BSGC como estadificación y tratamiento en casos de QTN, por lo que a todas las pacientes después del tratamiento sistémico se les realizó una linfadenectomía axilar de los niveles I y II de Berg.

Posteriormente, con la aceptación en las guías de práctica clínica internacionales de la BSGC previa a la QTN, ésta se ha realizado según el protocolo de la UFPM. A todas aquellas pacientes en que el GC fue negativo antes del tratamiento sistémico y la valoración por imagen post-tratamiento continuaba siendo negativa, no se les realizó linfadenectomía. En todos los casos en que el GC fue positivo se ha realizado linfadenectomía axilar de niveles I y II de Berg, extirpándose sólo el nivel III en casos de enfermedad macroscópica en el momento de la cirugía o con el diagnóstico de su afectación antes de iniciar o al finalizar el tratamiento primario.

En todos los casos no tributarios de BSGC se ha realizado linfadenectomía axilar de los dos primeros niveles de Berg. La linfadenectomía axilar de niveles I y II de Berg se realizó en un total de 204 pacientes (85,4%), incluyendo aquellas pacientes con BSGC positiva.

#### **TIPOS DE CIRUGÍA REALIZADOS :**

- Linfadenectomía en un caso (0,4%) del total del estudio, la lesión era fenotipo intrínseco clínico triple negativo (2,0% de los triple negativos). No se encontró lesión mamaria inicial, sólo axilar, siendo el estadio clínico IIIA (cT0 N2a M0).
- Mastectomía radical modificada tipo Madden en 70 casos (29,3% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 16 casos (37,2%), luminal B-Her2 negativo 26 (31,7%), luminal B-Her2 positivo 11 (34,4%), Her2 5 casos (16,1%) y triple negativo 12 (23,5%).
- Mastectomía radical modificada tipo Madden con reconstrucción inmediata mediante colocación de un expansor tisular en 1 caso (0,4% del total) en un fenotipo Her2 (3,2% de Her2).
- Tumorectomía y BSGC en 34 casos (14,2% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 3 casos (7,0%), luminal B-Her2 negativo 10 (12,2%), luminal B-Her2 positivo 4 (12,5%), Her2 5 casos (16,1%) y triple negativo 12 (23,5%).
- Tumorectomía y BSGC con linfadenectomía axilar posterior por positividad del GC en 11 casos (4,6% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 4 casos (9,3%), luminal B-Her2 negativo 3 (3,7%), luminal B-Her2 positivo 1 (3,1%), Her2 1 caso (3,2%) y triple negativo 2 (3,9%).
- En 1 caso (0,4% del total) con fenotipo intrínseco clínico luminal A (2,3%), se realizó después del tratamiento conservador con BSGC y linfadenectomía axilar, una segunda intervención quirúrgica con una mastectomía simple por lesión in situ extensa afectando márgenes.

- En un caso (0,4% del total) en que se realizó tumorectomía y BSGC, con fenotipo intrínseco clínico triple negativo (2,0%), el tratamiento conservador se realizó mediante mamoplastia de reducción.
- Tumorectomía y linfadenectomía axilar en 119 casos (49,8% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 19 casos (44,2%), luminal B-Her2 negativo 43 (52,4%), luminal B-Her2 positivo 16 (50,0%), Her2 19 casos (61,3%) y triple negativo 22 (43,1%).
- En un caso (0,4% del total) en que se realizó tumorectomía con linfadenectomía axilar, con fenotipo intrínseco clínico triple negativo (2,0%), el tratamiento conservador requirió mamoplastia de reducción.

No hubo una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.274$ ) entre el fenotipo intrínseco y el tipo de cirugía realizada.

### 5.3.5. HISTOLOGÍA DE LA BSGC ANTES DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO.

La BSGC se realizó antes de la QTN en 49 casos (20,5%) de las lesiones incluidas en el estudio. No se ha realizado BSGC pre-QTN en 190 casos (79,5% del total).

El resultado patológico sobre las 239 lesiones y según el fenotipo intrínseco sobre el número total de cada uno de ellos ha sido :

- **Células tumorales aisladas** (CTA) en 1 caso (0,4%) de 239, luminal B-Her2 negativo 1 (1,2%). Ningún caso luminal A, luminal B-Her2 positivo, Her2 ni triple negativo.
- **Macrometástasis** en 10 casos (4,2% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos clínicos: Luminal A 4 casos (9,3%), luminal B-Her2 negativo 3 (3,7%), luminal B-Her2 positivo 1 (3,1%), Her2 1 caso (3,2%) y triple negativo 1 (2,0%). Ver Figura 16

- **Micrometástasis** en 4 casos (1,7% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 1 caso (2,3%), luminal B-Her2 negativo 2 (2,4%), triple negativo 1 (2,0%). Ningún caso en luminal B-Her2 positivo ni Her2 .
- **GC** sin lesión en 34 casos (14,2% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 3 casos (7,0%), luminal B-Her2 negativo 8 (9,8%), luminal B-Her2 positivo 5 (15,6%), Her2 5 casos (15,6%) y triple negativo 13 (25,5%).

No se ha realizado BSGC pre-QTN en 190 casos (79,5% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 35 casos (81,4%), luminal B-Her2 negativo 68 (82,9%), luminal B-Her2 positivo 26 (81,2%), Her2 25 casos (80,6%) y triple negativo 36 (70,5%).

No se observó una asociación significativa entre el fenotipo intrínseco clínico y la afectación o no del GC realizada antes del tratamiento sistémico ( $p = 0.632$ ).

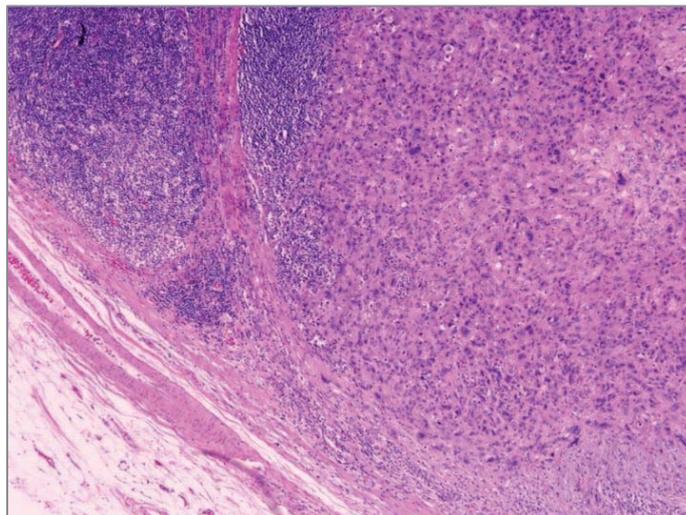


Figura 16  
Macrometástasis ganglionar axilar

N (%)	Total	Luminal A	Luminal B Her2 -	Luminal B Her2+	Her2	Triple negativo	Valor p
<b>Motivo</b>							<b>0.865</b>
Fin conservador *	10 (17,5)	1 (11,1)	3 (15,0)	1 (11,1)	2 (40,0)	3 (21,4)	
Fin operable *	44 (77,2)	7 (77,8)	16 (80,0)	8 (88,9)	3 (60,0)	10 (71,4)	
No valorable *	3 (5,3)	1 (11,1)	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	
No valorado **	182 (76,2)	34 (18,7)	62 (34,0)	23 (12,6)	26 (14,3)	37 (20,3)	
<b>Tipo QTN</b>							<b>0.025</b>
Antraciclinas	11 (4,6)	2 (4,7)	1 (1,2)	1 (3,1)	3 (9,7)	4 (7,8)	
Taxanos (Tax)	26 (10,9)	1 (2,3)	7 (8,5)	8 (25,0)	6 (19,4)	4 (7,8)	
Antraciclinas+Tax	200 (83,7)	40 (93,0)	74 (90,2)	23 (71,9)	21 (67,7)	42 (82,4)	
Otros	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)	1 (2,0)	
<b>Trastuz neoad</b>							<b>&lt;0.001</b>
NO	190 (79,5)	43 (100,0)	82(100,0)	6 (18,8)	8 (25,8)	51 (100,0)	
Si	49 (20,5)	0 (0)	0 (0)	26 (81,3)	23 (74,2)	0 (0)	
<b>Tipo cirugía</b>							<b>0.274</b>
L	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	
MRM	70 (29,3)	16 (37,2)	26 ( 31,7)	11 (34,4)	5 (16,1)	12 (23,5)	
MRM + Expansor	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	
T + C	34 (14,2)	3 (7,0)	10 (12,2)	4 (12,5)	5 (16,1)	12 (23,5)	
T + C + L	11 (4,6)	4 (9,3)	3 (3,7)	1 (3,1)	1 (3,2)	2 (3,9)	
T + C + L + MS	1 (0,4)	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
T + C + Mamopl	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	
T + L	119 (49,8)	19 (44,2)	43 (52,4)	16 (50,0)	19 (61,3)	22 (43,1)	
T + L + Mamopl	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	
<b>BSGC preQTN</b>							<b>0.632</b>
CTA	1 (0,4)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Macrometástasis	10 (4,2)	4 (9,3)	3 (3,7)	1 (3,1)	1 (3,2)	1 (2,0)	
Micrometástasis	4 (1,7)	1 (2,3)	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	
Negativa	34 (14,2)	3 (7,0)	8 (9,8)	5 (15,6)	5 (15,6)	13 (25,5)	
No BSGC	190 (79,5)	35 (81,4)	68 (82,9)	26 (81,2)	25 (81,3)	36 (70,5)	

Tabla XII

Relació entre el fenotipo intrínseco clínico y el tratamiento recibido

\*: Valoración sobre 57 casos con información. \*\*: Valoración sobre 182 casos. QTN: quimioterapia neoadyuvante. Tax: Taxanos. Trastuz neoad: trastuzumab neoadyuvante. L: linfadenectomía axilar. MRM: mastectomía radical modificada. T: tumorectomía. C: centinela. MS: mastectomía simple. Mamopl: mamoplastia. BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela. CTA: células tumorales aisladas.

## 5.4. VALOR DEL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO COMO PREDICTOR DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE. Ver Tabla XIV.

Los resultados totales han sido calculados sobre el número total de casos incluidos en el estudio (239) y los resultados según el fenotipo intrínseco clínico sobre el número total de cada uno de ellos: 43 casos luminal A (18,0%), 82 luminal B-Her2 negativo (34,3%), 32 luminal B-Her2 positivo (13,4%), 31 Her2 (13,0%) y 51 triple negativo (21,3%).

### 5.4.1. RESPUESTA CLÍNICA.

La respuesta clínica ha sido valorada según los criterios de la UICC.

- **No respuesta.** En 9 casos (3,8% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 3 casos (7,0%), luminal B-Her2 negativo 2 (2,4%), luminal B-Her2 positivo y Her2 ningún caso (0%) y triple negativo 4 casos (7,8%).
- **Respuesta clínica parcial (RCP).** En 126 casos (52,7% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 27 casos (62,8%), luminal B-Her2 negativo 51 (62,2%), luminal B-Her2 positivo 18 (56,3%), Her2 8 casos (25,8%) y triple negativo 22 (43,1%).
- **Respuesta clínica completa (RCC).** En 101 casos (42,3% del total). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 13 casos (30,2%), luminal B-Her2 negativo 28 (34,1%), luminal B-Her2 positivo 14 (43,8%), Her2 23 casos (74,2%) y triple negativo 23 (45,1%).
- La respuesta clínica **no ha sido valorable** en 3 casos (1,3% del total), un caso con fenotipo luminal B Her2-negativo (1,2%) y 2 casos con fenotipo triple negativo (3,9%).

Hay una asociación estadísticamente significativa entre la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante y el fenotipo intrínseco clínico (  $p = 0.005$ ). Se observó una mayor tasa de respuesta completa en los tumores más agresivos: luminal B-Her2 positivo, Her2 y triple negativo.

#### 5.4.2. RESPUESTA POR RESONANCIA MAGNÉTICA (RM).

La respuesta obtenida mediante RM ha sido valorada según los criterios RECIST 1.1 (102). Se realizó RM después de la QTN en 176 pacientes (73,6%) de las 239 incluidas en el estudio.

- **No hubo respuesta** por RM en 17 casos (7,1% del total de pacientes y 9,7% de las pacientes en que se ha realizado RM). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 7 casos (16,3%), luminal B-Her2 negativo 6 (7,3%), ningún caso luminal B-Her2 positivo o Her2 y en 4 casos triple negativo (7,8%).
- **Respuesta parcial** por RM (RRP) en 103 casos (43,1% del total de pacientes y 58,5% de las pacientes en que se ha realizado RM). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 23 casos (53,5%), luminal B-Her2 negativo 40 (48,8%), luminal B-Her2 positivo 16 (50,0%), Her2 7 casos (22,6%) y triple negativo 17 (33,3%). Ver Figura 17.
- **Respuesta completa** por RM (RRC) en 56 casos (23,4% del total de pacientes y 31,8% de las pacientes en que se ha realizado RM). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 8 casos (18,6%), luminal B-Her2 negativo 13 (15,9%), luminal B-Her2 positivo 5 (15,6%), Her2 14 casos (45,2%) y triple negativo 16 (31,4%). Ver Figura 18
- **No se realizó RM** para la valoración de respuesta después de QTN en 63 casos (26,4%). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos : Luminal A 5 casos (11,6%), luminal B-Her2 negativo 23 (28,0%), luminal B-Her2 positivo 11 (34,4%), Her2 10 casos (32,3%) y triple negativo 14 (27,5%).

Asociación estadísticamente significativa entre la respuesta obtenida por RM después de QTN y el fenotipo intrínseco clínico ( $p = 0.002$ ). Se observó una mayor tasa de respuesta completa en RM en los tumores Her2 y triple negativos.

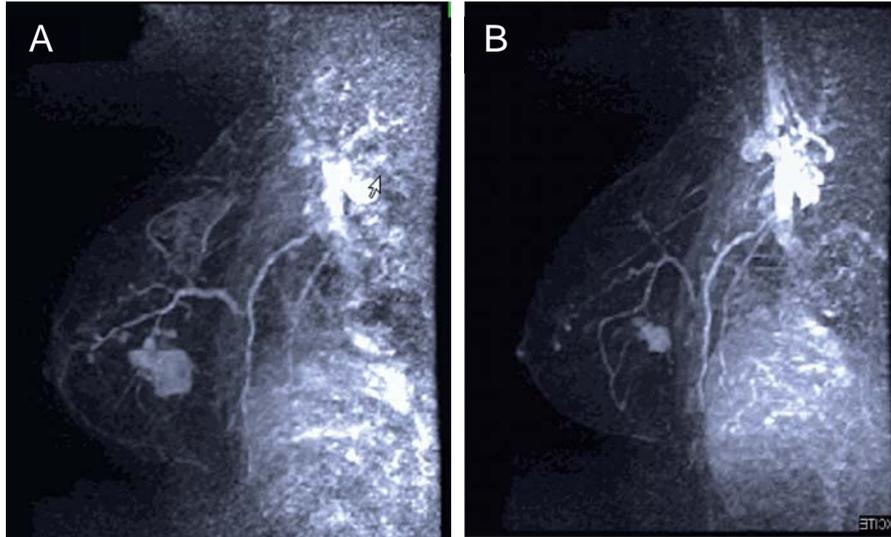


Figura 17

Respuesta parcial por resonancia magnética

- A: lesión hipercaptante inicial de bordes irregulares de 32x28x23 mm.
- B: Lesión hipercaptante después de QTN de 16x15x27xmm

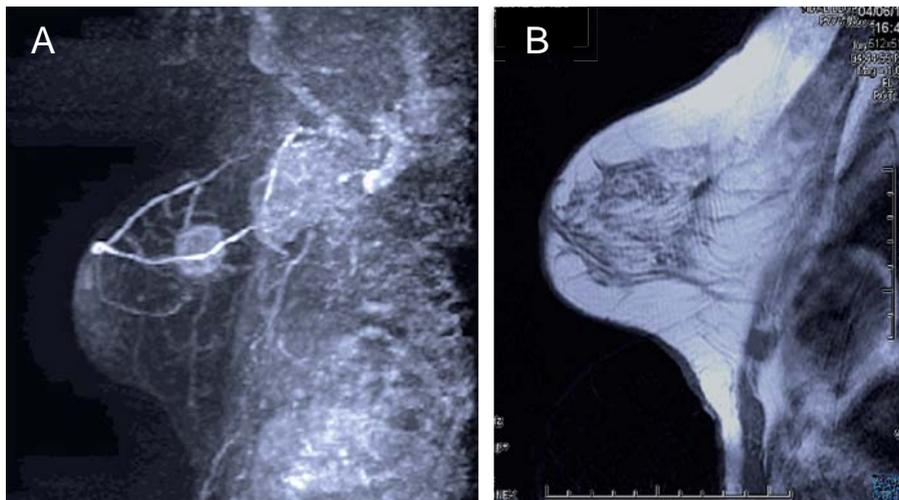


Figura 18

Respuesta completa por resonancia magnética

- A (inicial): Nódulo captante de 29x26x24 mm. y conglomerado adenopático axilar de 75 mm
- B (después de QTN): Imagen de fibrosis residual de 9 mm que no presenta captación de contraste. No se visualiza conglomerado axilar.

### 5.4.3. RESPUESTA PATOLÓGICA EN LA MAMA.

La valoración de la lesión residual en la mama se ha valorado según la clasificación TNM. Si consideramos RPC aquella que incluye las clasificaciones T0 y Tis, ha sido de 55 casos (23,0% del total de las lesiones del estudio).

- **T0.** En 33 casos (13,8% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Ningún caso luminal A, luminal B-Her2 negativo 1 (1,2%), luminal B-Her2 positivo 5 (15,6%), Her2 11 casos (35,5%) y triple negativo 16 (31,4%).
- **T0i+.** En 11 casos (4,6% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 2 casos (4,7%), luminal B-Her2 negativo 5 (6,1%), luminal B-Her2 positivo 3 (9,4%), ningún fenotipo Her2 y triple negativo 1 caso (2,0%).
- **Tis.** En 11 casos (4,6% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 1 caso (2,3%), luminal B-Her2 negativo 1 (1,2%), luminal B-Her2 positivo 2 (6,3%), Her2 6 casos (19,4%) y triple negativo 1 (2,0%).
- **T1mi.** En 7 casos (2,9% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 1 caso (2,3%), luminal B-Her2 negativo 1 (1,2%), luminal B-Her2 positivo 2 (6,3%), Her2 2 casos (6,5%) y triple negativo 1 (2,0%).
- **T1a.** En 39 casos (16,3% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 5 casos (11,6%), luminal B-Her2 negativo 13 (15,9%), luminal B-Her2 positivo 6 (18,8%), Her2 6 casos (19,4%) y triple negativo 9 (17,6%).
- **T1b.** En 35 casos (14,6% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos : Luminal A 8 casos (18,6%), luminal B-Her2 negativo 14 (17,1%), luminal B-Her2 positivo 5 (15,6%), Her2 4 casos (12,9%) y triple negativo 4 (7,8%).

- **T1c.** En 46 casos (19,2% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 10 casos (23,3%), luminal B-Her2 negativo 20 (24,4%), luminal B-Her2 positivo 6 (18,8%), Her2 2 casos (6,5%) y triple negativo 8 (15,7%).
- **T2.** En 33 casos (13,8% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 9 casos (20,9%), luminal B-Her2 negativo 17 (20,7%), luminal B-Her2 positivo 2 (6,3%), ningún fenotipo Her2 y triple negativo 5 casos (9,8%).
- **T3.** En 9 casos (3,8% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 5 casos (11,6%), luminal B-Her2 negativo 1 (1,2%), luminal B-Her2 positivo 1 (3,1%), ningún fenotipo Her2 y triple negativo 2 casos (3,9%).
- **T4d.** En 5 casos (2,1% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: 2 casos luminal B-Her2 negativo (2,4%) y 3 triple negativo (5,9%). Ningún caso luminal A, luminal B-Her2 positivo ni fenotipo Her2.
- **Tx.** En 10 casos (4,2% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 2 casos (4,7%), luminal B-Her2 negativo 7 (8,5%), ningún fenotipo luminal B-Her2 positivo ni Her2 y triple negativo 1 caso (2,0%).

Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre la respuesta patológica en la mama y el fenotipo intrínseco clínico. Esta asociación indica que los tumores Her2 y triple negativos presentan respuesta patológica completa con mayor frecuencia que los Luminal A y los Luminal B-Her2 negativo, mostrando los luminal B-Her2 positivo una situación intermedia en términos de respuesta.

#### 5.4.4. RESPUESTA PATOLÓGICA GANGLIONAR.

La valoración de la carga tumoral residual en el tejido ganglionar después de QTN se ha valorado según la clasificación TNM.

- **N0.** En 129 casos (54,0% del total de pacientes. Se incluyen los GC que no han tenido linfadenectomía axilar). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 22 casos (51,2%), luminal B-Her2 negativo 28 (34,1%), luminal B-Her2 positivo 17 (53,1%), Her2 26 casos (83,9%) y triple negativo 36 (70,6%).
- **N1a.** En 65 casos (27,2% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 13 casos (30,2%), luminal B-Her2 negativo 33 (40,2%), luminal B-Her2 positivo 9 (28,1%), Her2 4 casos (12,9%) y triple negativo 6 (11,8%).
- **N1c.** En 3 casos (1,3% del total de pacientes). Todos fenotipo luminal B-Her2 negativo (3,7%)
- **N2a.** En 30 casos (12,5% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 6 casos (14,0%), luminal B-Her2 negativo 13 (15,9%), luminal B-Her2 positivo 4 (12,5%), Her2 1 caso (3,2%) y triple negativo 6 (11,8%).
- **N3a.** En 10 casos (3,8% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 2 casos (4,7%), luminal B-Her2 negativo 4 (4,9%), luminal B-Her2 positivo 2 (6,3%), ningún fenotipo Her2 y triple negativo 2 casos (3,9%).
- **Nx.** En 2 casos (0,8 del total de pacientes). 1 caso con fenotipo luminal B-Her2 negativo (1,2%) y otro con fenotipo triple negativo (2,0%).

Hubo una asociación estadísticamente significativa entre el fenotipo intrínseco clínico y la carga tumoral residual en el tejido ganglionar axilar ( $p = 0.025$ ). Esta asociación indica que los tumores Her2 y triple negativos presentan mayor frecuencia de respuesta completa en la axila.

N (%)	Total	Luminal A	Luminal B Her2 -	Luminal B Her2 +	Her2	Triple negativo	Valor p
<b>R.Clínica</b>							<b>0.005</b>
No R	9 (3,8)	3 (7,0)	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	4 (7,8)	
RCP	126 (52,7)	27 (62,8)	51 (62,2)	18 (56,3)	8 (25,8)	22 (43,1)	
RCC	101 (42,3)	13 (30,2)	28 (34,1)	14 (43,8)	23 (74,2)	23 (45,1)	
No valorable	3 (1,3)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	2 (3,9)	
<b>R.por RM</b>							<b>0.002</b>
No R	17 (7,1)	7 (16,3)	6 (7,3)	0 (0)	0 (0)	4 (7,8)	
RRP	103 (43,1)	23 (53,5)	40 (48,8)	16 (50,0)	7 (22,6)	17 (33,3)	
RRC	56 (23,4)	8 (18,6)	13 (15,9)	5 (15,6)	14 (45,2)	16 (31,4)	
No realizada	63 (26,4)	5 (11,6)	23 (28,0)	11 (34,4)	10 (32,3)	14 (27,5)	
<b>R.AP.Mama</b>							<b>&lt;0.001</b>
T0	33 (13,8)	0 (0)	1 (1,2)	5 (15,6)	11 (35,5)	16 (31,4)	
T0 i+	11 (4,6)	2 (4,7)	5 (6,1)	3 (9,4)	0 (0)	1 (2,0)	
Tis	11 (4,6)	1 (2,3)	1 (1,2)	2 (6,3)	6 (19,4)	1 (2,0)	
T1mi	7 (2,9)	1 (2,3)	1 (1,2)	2 (6,3)	2 (6,5)	1 (2,0)	
T1a	39 (16,3)	5 (11,6)	13 (15,9)	6 (18,8)	6 (19,4)	9 (17,6)	
T1b	35 (14,6)	8 (18,6)	14 (17,1)	5 (15,6)	4 (12,9)	4 (7,8)	
T1c	46 (19,2)	10 (23,3)	20 (24,4)	6 (18,8)	2 (6,5)	8 (15,7)	
T2	33 (13,8)	9 (20,9)	17 (20,7)	2 (6,3)	0 (0)	5 (9,8)	
T3	9 (3,8)	5 (11,6)	1 (1,2)	1 (3,1)	0 (0)	2 (3,9)	
T4d	5 (2,1)	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	3 (5,9)	
Tx	10 (4,2)	2 (4,7)	7 (8,5)	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	
<b>R.AP.Ganglios</b>							<b>0.025</b>
N0	129 (54,0)	22 (51,2)	28 (34,1)	17 (53,1)	26 (83,9)	36 (70,6)	
N1a	65 (27,2)	13 (30,2)	33 (40,2)	9 (28,1)	4 (12,9)	6 (11,8)	
N1c	3 (1,3)	0 (0)	3 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
N2a	30 (12,5)	6 (14,0)	13 (15,9)	4 (12,5)	1 (3,2)	6 (11,8)	
N3a	10 (4,2)	2 (4,7)	4 (4,9)	2 (6,3)	0 (0)	2 (3,9)	
Nx	2 (0,8)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	

Tabla XIV

Correlación entre el fenotipo intrínseco clínico y la respuesta al tratamiento

R: respuesta. RCP: respuesta clínica parcial. RCC: respuesta clínica completa. RRP: respuesta radiológica parcial. RRC: respuesta radiológica completa. T y N según la clasificación TNM.

## 5.5. CORRELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO CON EL GRADO DE RESPUESTA PATOLÓGICA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE MILLER-PAYNE. Ver Tabla XV.

Los resultados totales han sido calculados sobre el número total de casos incluidos en el estudio (239) y los resultados según el fenotipo intrínseco clínico sobre el número total de cada uno de ellos: 43 casos luminal A (18,0%), 82 luminal B-Her2 negativo (34,3%), 32 luminal B-Her2 positivo (13,4%), 31 Her2 (13,0%) y 51 triple negativo (21,3%).

La respuesta en la pieza quirúrgica ha sido valorada según la clasificación de Miller-Payne (187).

### 5.5.1. RESPUESTA PATOLÓGICA EN MAMA. Figuras 19 y 20.

- **Grado 1.** En 10 casos (4,2% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 3 casos (3,7%), luminal B-Her2 negativo 3 (3,7%), ningún caso luminal B-Her2 positivo ni Her2 y triple negativo 4 casos (7,8%). Ver Figura 24.
- **Grado 2.** En 27 casos (11,3% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 10 casos (23,3%), luminal B-Her2 negativo 9 (11,0%), luminal B-Her2 positivo 2 (6,3%), Her2 1 caso (3,2%) y triple negativo 5 (9,8%). Ver Figura 25.
- **Grado 3.** En 124 casos (51,9% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 23 casos (53,5%), luminal B-Her2 negativo 55 (67,1%), luminal B-Her2 positivo 15 (46,9%), Her2 10 casos (32,3%) y triple negativo 21 (41,2%). Ver Figura 26.
- **Grado 4.** En 33 casos (13,8% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 6 casos (14,0%), luminal

B-Her2 negativo 12 (14,6%), luminal B-Her2 positivo 8 (25,0%), Her2 3 casos (9,7%) y triple negativo 4 (7,8%). Ver Figura 27.

- **Grado 5.** En 44 casos (18,4% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos : Luminal A 1 caso (2,3%), luminal B-Her2 negativo 2 (2,4%), luminal B-Her2 positivo 7 (21,9%), Her2 17 casos (54,8%) y triple negativo 17 (33,3%). Ver Figura 28.
- **Desconocido.** En 1 caso (0,4% del total de pacientes) luminal B-Her2 negativo (1,2%).

Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre la respuesta obtenida en la mama después de la QTN y el fenotipo intrínseco clínico. Las lesiones que tienen sobreexpresión o amplificación de Her2 y las triple negativas, han tenido una respuesta patológica superior frente a las luminales que no expresan Her2.

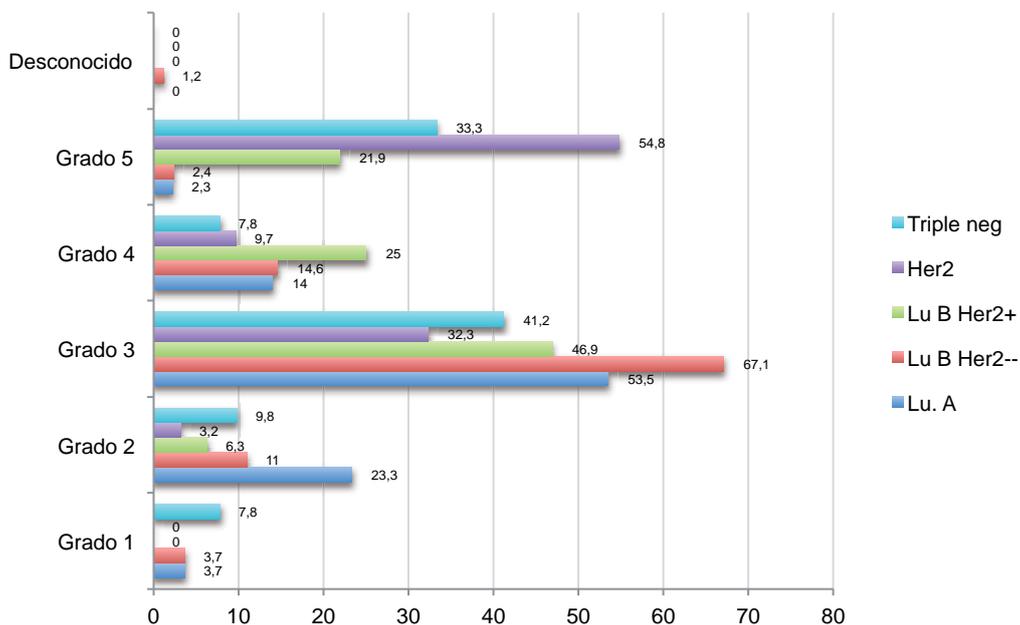


Figura 19.

Respuesta patológica en mama según el fenotipo intrínseco clínico y la clasificación Miller-Payne.

Lu: lesión luminal

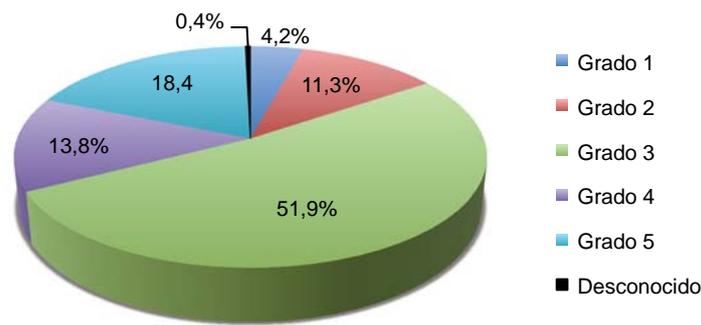


Figura 20

Respuesta patológica global en mama según la clasificación Miller-Payne

### 5.5.2. RESPUESTA PATOLÓGICA GANGLIONAR. Figuras 21y 22.

- **A.** En 50 casos (21,0% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 13 casos (30,2%), luminal B-Her2 negativo 11 (13,4%), luminal B-Her2 positivo 5 (15,6%), Her2 10 casos (32,3%) y triple negativo 11 (21,6%).
- **B.** En 55 casos (23,0% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 13 casos (30,2%), luminal B-Her2 negativo 31 (37,8%), luminal B-Her2 positivo 4 (12,5%), Her2 2 casos (6,5%) y triple negativo 5 (9,8%).
- **C.** En 54 casos (22,6% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 8 casos (18,6%), luminal B-Her2 negativo 22 (26,8%), luminal B-Her2 positivo 11 (34,4%), Her2 3 casos (9,6%) y triple negativo 10 (19,6%).
- **D.** En 43 casos (18,0% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 6 casos (13,9%), luminal B-Her2 negativo 7 (8,5%), luminal B-Her2 positivo 7 (21,9%), Her2 11 casos (35,5%) y triple negativo 12 (23,5%).
- En 36 casos (15,0% del total de pacientes) se ha realizado **BSGC** con resultado negativo. Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos:

Luminal A 3 casos (7,0%), luminal B-Her2 negativo 10 (12,2%), luminal B-Her2 positivo 5 (15,6%), Her2 5 casos (16,1%) y triple negativo 13 (25,5%).

- En 1 caso el resultado ha sido **desconocido** (0,4% del total de pacientes), fenotipo luminal B-Her2 negativo (1,2%).

Se ha obtenido una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre la respuesta ganglionar a la QTN y el fenotipo intrínseco clínico. La respuesta ha sido menor en las lesiones luminales, frente a las Her2 y triple negativas.

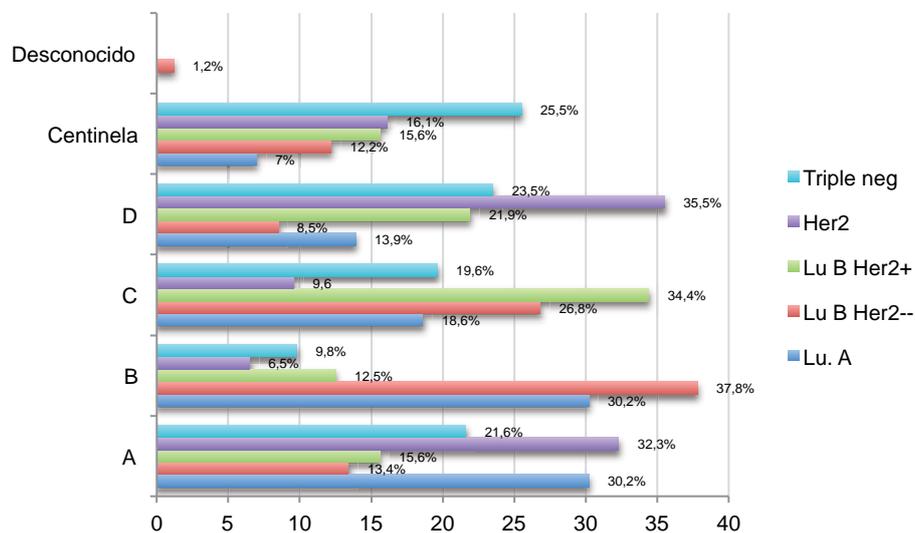


Figura 21

Respuesta patológica axilar según el fenotipo intrínseco clínico y la clasificación Miller-Payne.

Lu: lesión luminal

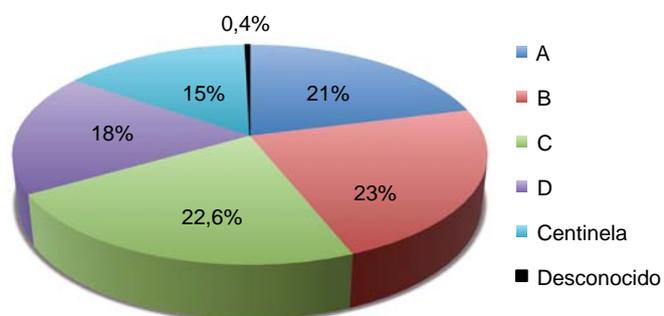


Figura 22

Respuesta patológica axilar global según la clasificación Miller-Payne

### 5.5.3. TIPO HISTOLÓGICO DE LA LESIÓN RESIDUAL.

- **CDI.** Ha sido el más frecuente, en 158 casos (66,1% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 33 casos (76,7%), luminal B-Her2 negativo 59 (72,0%), luminal B-Her2 positivo 22 (68,8%), Her2 14 casos (45,2%) y triple negativo 30 (58,8%).
- **CLI.** En 19 casos (7,9% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 6 casos (14,0%), luminal B-Her2 negativo 12 (14,6%), y triple negativo 1 caso (2,0%). Ningún caso luminal B-Her2 positivo ni Her2.
- **Carcinoma medular** en 1 caso (0,4% del total de pacientes), con fenotipo triple negativo (2,0%).
- **Carcinoma mucinoso** en 3 casos (1,3% del total de pacientes). 2 luminales A (4,7%) y 1 luminal B-Her2 negativo (1,2%).
- **No valorable** en 58 casos (24,3% del total de pacientes). Se incluyen como no valorables los casos en que la respuesta patológica ha sido completa, de lesión in situ o CTA. Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 2 casos (4,7%), luminal B-Her2 negativo 10 (12,2%), luminal B-Her2 positivo 10 (31,2%), Her2 17 casos (54,8%) y triple negativo 19 (37,2%).

Se ha observado una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre el tipo histológico residual y el fenotipo intrínseco clínico. La persistencia de CLI es más frecuente en las lesiones luminales A y luminales B-Her2 negativo.

#### 5.5.4. GRADO HISTOLÓGICO DE LA LESIÓN RESIDUAL.

- **GH-I.** En 43 casos (18,0% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 16 casos (37,2%), luminal B-Her2 negativo 21 (25,6%), luminal B-Her2 positivo 3 (9,4%), Her2 2 casos (6,5%) y triple negativo 1 caso (2,0%).
- **GH-II.** En 55 casos (23,0% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 13 casos (30,2%), luminal B-Her2 negativo 22 (26,8%), luminal B-Her2 positivo 8 (25,0%), Her2 4 casos (12,9%) y triple negativo 8 (15,7%).
- **GH-III.** En 33 casos (13,8% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 2 casos (4,7%), luminal B-Her2 negativo 8 (9,8%), luminal B-Her2 positivo 3 (9,4%), Her2 3 casos (9,7%) y triple negativo 17 (33,3%).
- **No valorable** en 106 casos (45,2% del total de pacientes). Se incluyen como no valorables los casos en que la respuesta patológica ha sido completa, Tis o T0(i+). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos : Luminal 12 casos (27,9%), luminal B-Her2 negativo 31 (37,8%), luminal B-Her2 positivo 18 (56,2%), Her2 22 casos (70,9%) y triple negativo 25 (49,0%).

Se ha obtenido una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre el GH de la lesión residual y el fenotipo intrínseco clínico. El fenotipo triple negativo es el que presenta mayor grado histológico en la lesión residual.

### 5.5.5. FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO DE LA LESIÓN RESIDUAL.

Comparación entre el fenotipo intrínseco clínico de la lesión residual con el clínico de la BAG o BAV. Ver Figura 23.

- **Luminal A.** En 79 casos (33,1% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 25 casos (58,1%), luminal B-Her2 negativo 48 (58,5%), luminal B-Her2 positivo 3 (9,4%), ningún caso Her2 y triple negativo 3 casos (5,9%).
- **Luminal B.** Se incluyen en este grupo los fenotipos luminales B en que no se ha podido valorar Her2. En 18 casos (7,5% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 5 casos (11,6%), luminal B-Her2 negativo 10 (12,2%), luminal B-Her2 positivo 2 (6,3%), 1 caso Her2 (6,3%) y ningún triple negativo.
- **Luminal B-Her2 negativo.** En 8 casos (3,3% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 3 casos (7,0%), luminal B-Her2 negativo 5 (6,1%) y ningún caso luminal B-Her2 positivo, Her2 o triple negativo.
- **Luminal B-Her2 positivo.** En 10 casos (4,2% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 1 caso (2,3%), luminal B-Her2 negativo 1 (1,2%), luminal B-Her2 positivo 7 (21,9%), Her2 1 caso (3,2%) y ningún caso triple negativo.
- **Her2.** En 17 casos (7,1% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal B-Her2 negativo 1 caso (1,2%), luminal B-Her2 positivo 7 (21,9%), Her2 9 casos (29,0%) y ningún luminal A ni triple negativo.
- **Triple negativo.** En 38 casos (15,9% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínseco: Ningún luminal A, luminal B-Her2 negativo 6 (7,3%), luminal B-Her2 positivo 2 (6,3%), Her2 1 caso (3,2%) y 29 casos triple negativo (25,9%).

- **Desconocido** en 69 casos (28,9% del total de pacientes). Según el total de cada uno de los fenotipos intrínsecos: Luminal A 9 casos (20,9%), luminal B-Her2 negativo 11 (13,4%), luminal B-Her2 positivo 11 (34,4%), Her2 19 casos (61,3%) y triple negativo 19 (37,3%).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) comparando el fenotipo intrínseco clínico de la lesión residual con el de la BAG o BAV.

Se ha observado que :

- Un 7,3% de lumbinales B-Her2 negativo, en la lesión residual son triple negativo.
- Un 21,9% de lumbinales B-Her2 positivo, en la lesión residual son Her2 puros.
- Un 5,9 % de los triple negativos, pasan a luminal A en la pieza quirúrgica.
- Un 58,5% de lumbinales B-Her2 negativo, pasan a luminal A en la lesión residual

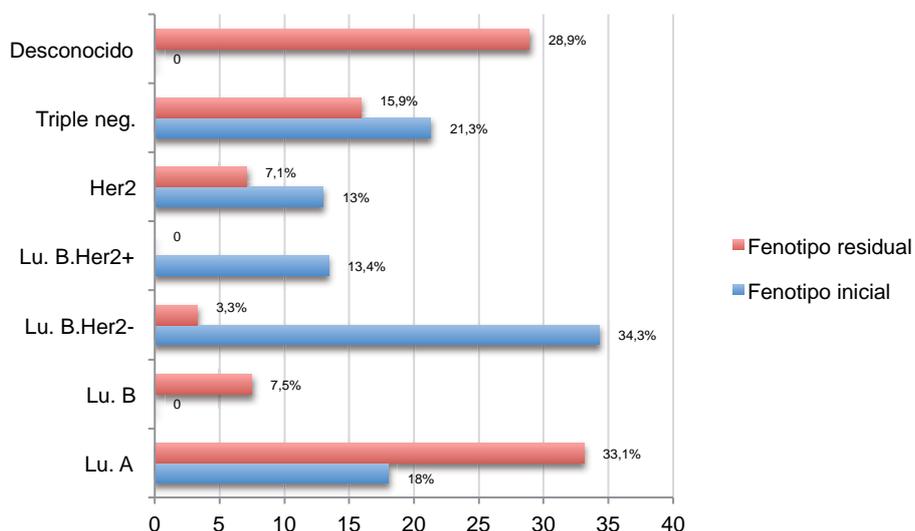


Figura 23

Diferencias entre el fenotipo intrínseco clínico inicial y el de la pieza quirúrgica

Lu: lesión luminal

N (%)	Total	Luminal A *	Luminal B Her2 -*	Luminal B Her2 +*	Her2*	Triple negativo*	Valor p
<b>Mama**</b>							<b>&lt; 0.001</b>
Grado 1	10 (4,2)	3 (3,7)	3 (3,7)	0 (0)	0 (0)	4 (7,8)	
Grado 2	27 (11,3)	10 (23,3)	9 (11,0)	2 (6,3)	1 (3,2)	5 (9,8)	
Grado 3	124 (51,9)	23 (53,5)	55 (67,1)	15 (46,9)	10 (32,3)	21 (41,2)	
Grado 4	33 (13,8)	6 (14,0)	12 (14,6)	8 (25,0)	3 (9,7)	4 (7,8)	
Grado 5	44 (18,4)	1 (2,3)	2 (2,4)	7 (21,9)	17 (54,8)	17 (33,3)	
Desconocido	1 (0,4)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Ganglios**</b>							<b>&lt; 0.001</b>
A	50 (21,0)	13 (30,2)	11 (13,4)	5 (15,6)	10 (32,3)	11 (21,6)	
B	55 (23,0)	13 (30,2)	31 (37,8)	4 (12,5)	2 (6,5)	5 (9,8)	
C	54 (22,6)	8 (18,6)	22 (26,8)	11 (34,4)	3 (9,6)	10 (19,6)	
D	43 (18,0)	6 (13,9)	7 (8,5)	7 (21,9)	11 (35,5)	12 (23,5)	
Centinela	36 (15,0)	3 (7,0)	10 (12,2)	5 (15,6)	5 (16,1)	13 (25,5)	
Desconocido	1 (0,4)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>AP infiltr**</b>							<b>&lt; 0.001</b>
CDI	158 (66,1)	33 (76,7)	59 (72,0)	22 (68,8)	14 (45,2)	30 (58,8)	
CLI	19 (7,9)	6 (14,0)	12 (14,6)	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	
Medular	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	
Mucinoso	3 (1,3)	2 (4,7)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
No valorable	58 (24,3)	2 (4,7)	10 (12,2)	10 (31,2)	17 (54,8)	19 (37,2)	
<b>GH**</b>							<b>&lt; 0.001</b>
GH I	43 (18,0)	16 (37,2)	21 (25,6)	3 (9,4)	2 (6,5)	1 (2,0)	
GH II	55 (23,0)	13 (30,2)	22 (26,8)	8 (25,0)	4 (12,9)	8 (15,7)	
GH III	33 (13,8)	2 (4,7)	8 (9,8)	3 (9,4)	3 (9,7)	17 (33,3)	
No valorable	108 (45,2)	12 (27,9)	31 (37,8)	18 (56,2)	22 (70,9)	25 (49,0)	
<b>Molecular**</b>							<b>&lt; 0.001</b>
Lu. A	79 (33,1)	25 (58,1)	48 (58,5)	3 (9,4)	0 (0)	3 (5,9)	
Lu. B	18 (7,5)	5 (11,6)	10 (12,2)	2 (6,3)	1 (3,2)	0 (0)	
Lu. B.Her2-	8 (3,3)	3 (7,0)	5 (6,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Lu. B.Her2+	10 (4,2)	1 (2,3)	1 (1,2)	7 (21,9)	1 (3,2)	0 (0)	
Her2	17 (7,1)	0 (0)	1 (1,2)	7 (21,9)	9 (29,0)	0 (0)	
Triple neg.	38 (15,9)	0 (0)	6 (7,3)	2 (6,3)	1 (3,2)	29 (56,9)	
Desconocido	69 (28,9)	9 (20,9)	11 (13,4)	11 (34,4)	19 (61,3)	19 (37,3)	

Tabla XV

Correlación entre el fenotipo intrínseco clínico con la respuesta patológica. Clasificación Miller-Payne

\* Fenotipo intrínseco clínico. \*\* Respuesta patológica. En mama y ganglios según clasificación Miller-Payne (187). AP: Tipo de anatomía patológica (incluidas en no valorable las RPC, CTA y los CDIS). CDIS: Carcinoma ductal in situ. GH: Grado histológico. CDI: Carcinoma ductal infiltrante. CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante. Lu: luminal.

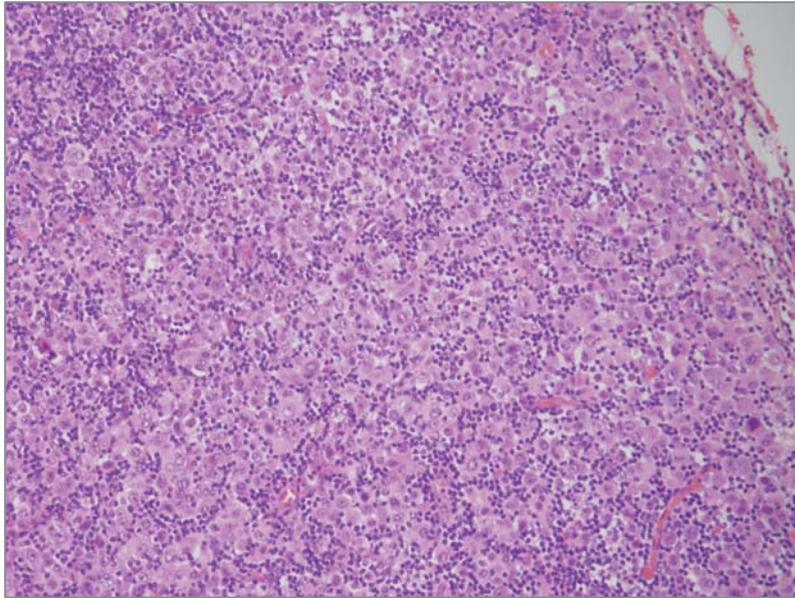


Figura 24

Respuesta Grado 1 en la mama según la clasificación Miller-Payne

Imagen microscópica de un carcinoma ductal infiltrante tras tratamiento neoadyuvante en el que no se evidencia reducción de la celularidad tumoral. Además, el tumor se acompaña de infiltrado inflamatorio llamativo en el estroma

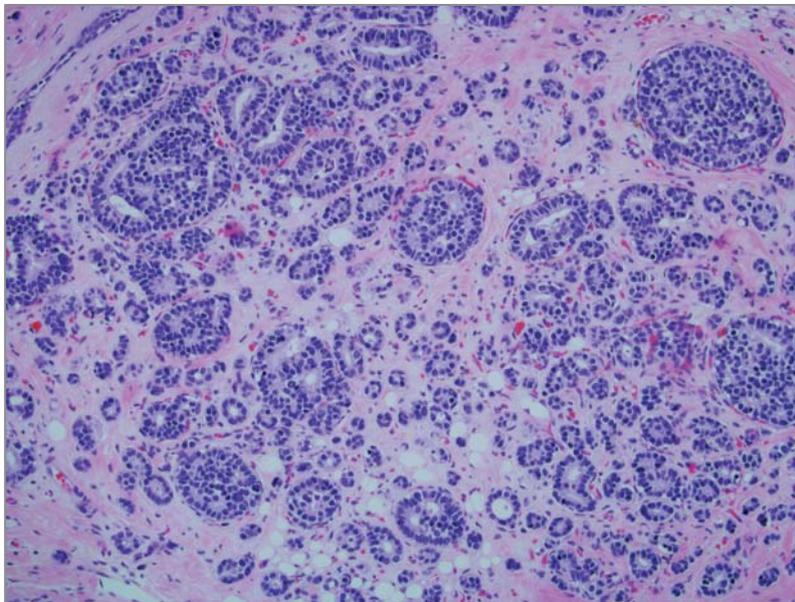


Figura 25

Respuesta Grado 2 en la mama según la clasificación Miller-Payne

Imagen microscópica panorámica de un carcinoma infiltrante tras tratamiento neoadyuvante con reducción de la celularidad tumoral entre un 30 y 90% (respuesta G2). Se aprecian grupos de carcinoma ductal in situ junto a los nidos infiltrantes.

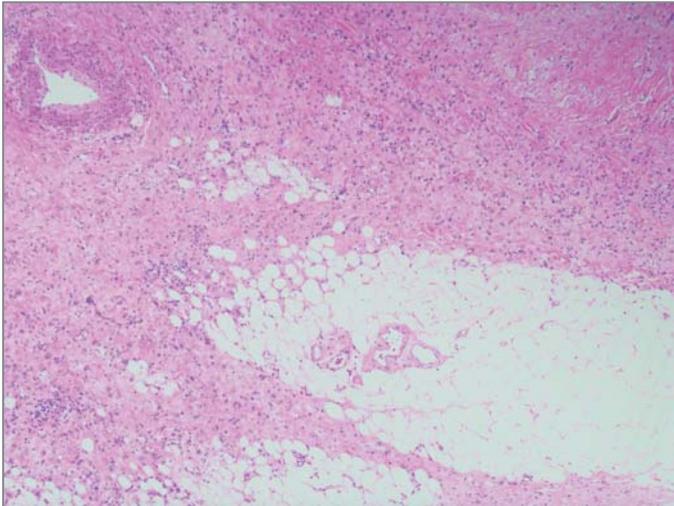
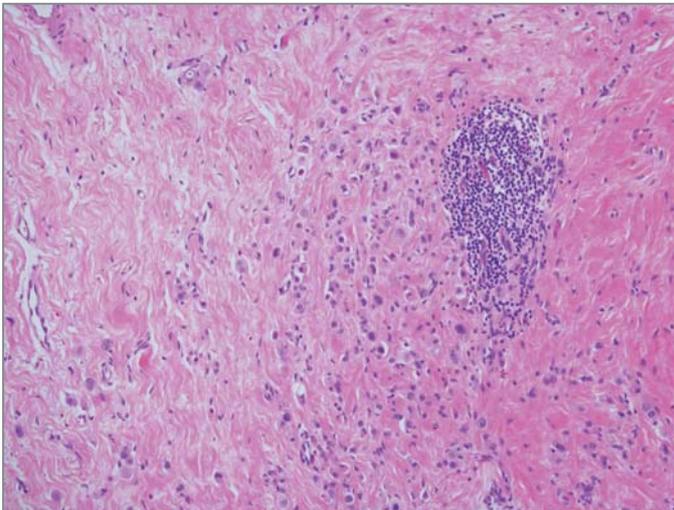
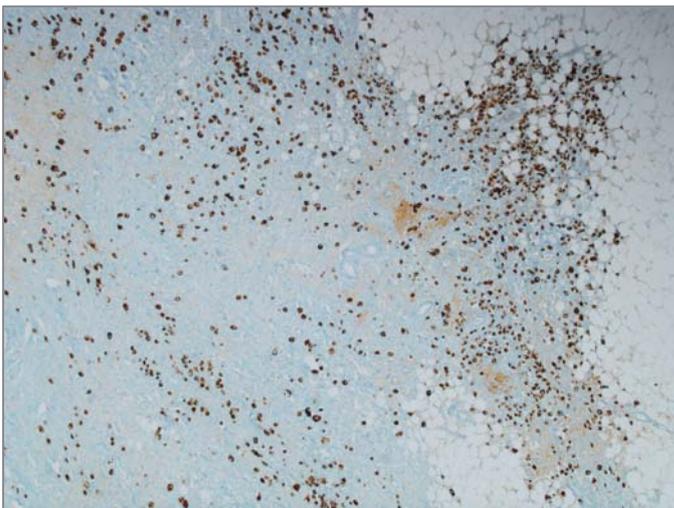


Figura 26  
Respuesta Grado 3 en la mama  
según la clasificación  
Miller-Payne (A, B y C)

A - Imagen microscópica panorámica de un carcinoma infiltrante tras tratamiento neoadyuvante con reducción de la celularidad tumoral en más del 90%



B - Detalle del mismo caso con respuesta grado G3. Se observan cordones de células tumorales post-tratamiento en el estroma junto a un foco inflamatorio denso.



C - Imagen de marcaje de inmunohistoquímica para citoqueratinas en el mismo caso con respuesta G3, que pone de manifiesto las células tumorales residuales en el estroma de la mama.

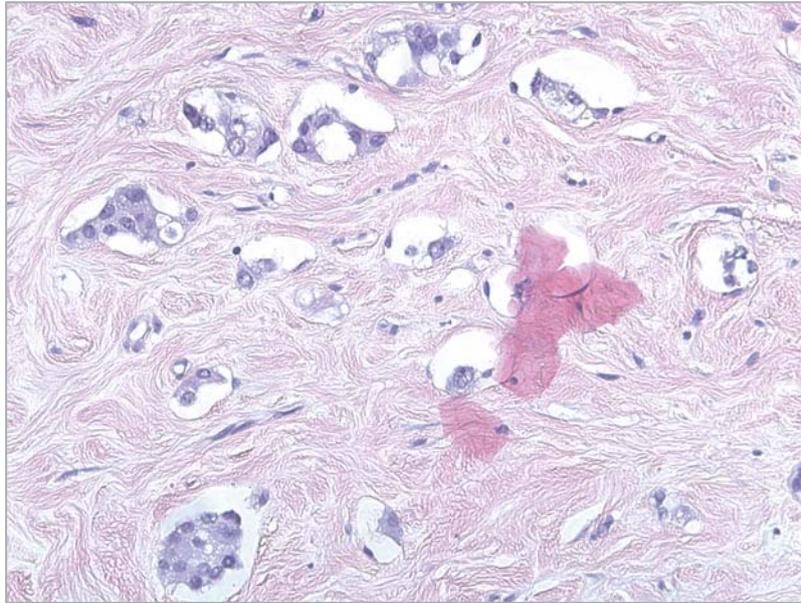


Figura 27

Respuesta Grado 4 en la mama según la clasificación Miller-Payne

Imagen macroscópica en la que se observan nidos de celularidad residual en contexto de un campo de fibrosis estromal post-tratamiento

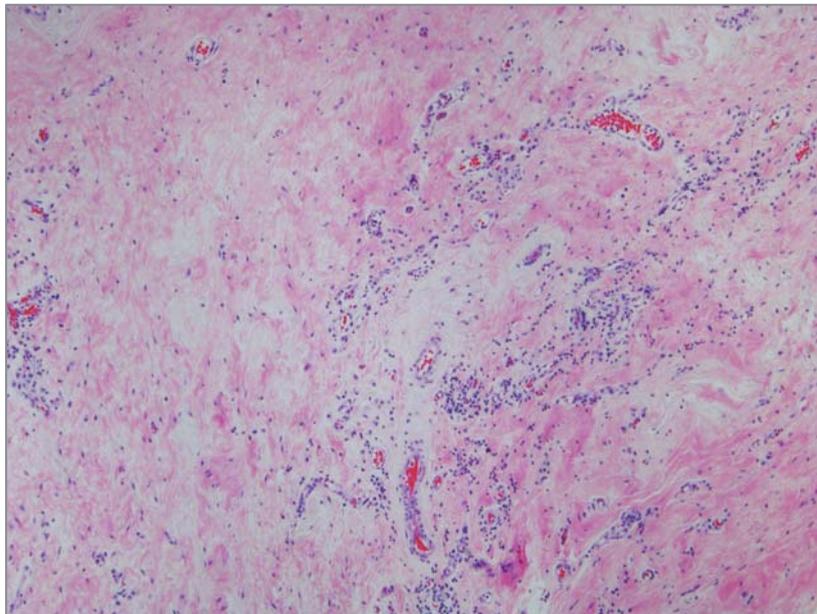


Figura 28

Respuesta Grado 5 en la mama según la clasificación Miller-Payne

Imagen microscópica de un caso con respuesta patológica completa en el que se aprecia regresión total del tumor con hialinización del estroma, proliferación vascular y presencia de infiltrados inflamatorios.

## 5.6. DETERMINACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN LA COHORTE DE PACIENTES EN RELACIÓN A SU FENOTIPO INTRÍNSECO Y A LOS MARCADORES ESTUDIADOS.

### 5.6.1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA. Ver Figura 29.

El estudio de los fenotipos intrínsecos clínicos con la evolución clínica de las pacientes revela diferencias significativas en el comportamiento a lo largo del tiempo.

En el análisis de supervivencia libre de recidiva mediante curvas de Kaplan-Meier y cálculo de significancia por el método log-rank, se identifica que el fenotipo triple negativo presenta una peor evolución ( $p < 0.001$ ). El riesgo de recidiva en este subtipo es de 4.33 (95% intervalo de confianza 1.74-10.75). El riesgo para Her2 fue de 1.37 (95% intervalo de confianza 0.41-4.51), para luminal B-Her2 positivo de 1.63 (95% intervalo de confianza 0.44-5.71), para luminal B-Her2 negativo 0.66 (95% intervalo de confianza 0.20-2.17), tomando como referencia el subtipo luminal A.

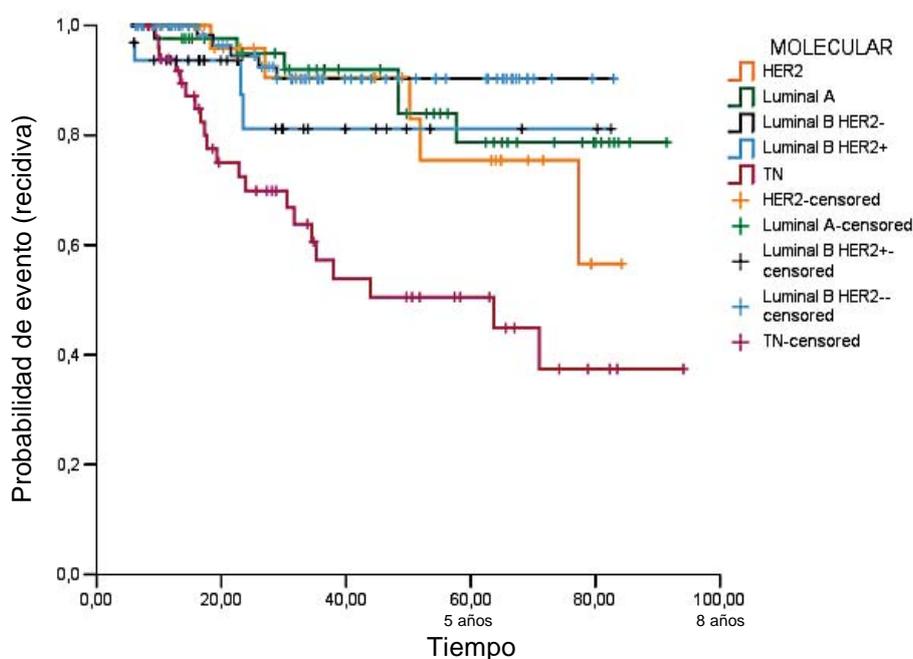


Figura 29  
Curva de supervivencia libre de recidiva para los fenotipos intrínsecos clínicos

### 5.6.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL. Ver Figura 30.

El estudio de los fenotipos intrínsecos clínicos con la supervivencia global de las pacientes también presenta diferencias significativas.

En el análisis de supervivencia se identifica que el fenotipo triple negativo presenta una peor evolución ( $p = 0.001$ ). El riesgo de recidiva en este subtipo es de 3.80 (95% intervalo de confianza 1.38-10.59). El riesgo para Her2 fue de 0.35 (95% intervalo de confianza 0.04-3.03), para luminal B-Her2 positivo de 1.84 (95% intervalo de confianza 0.43-7.76), para luminal B-Her2 negativo 0.76 (95% intervalo de confianza 0.20-2.87), tomando como referencia el subtipo luminal A.

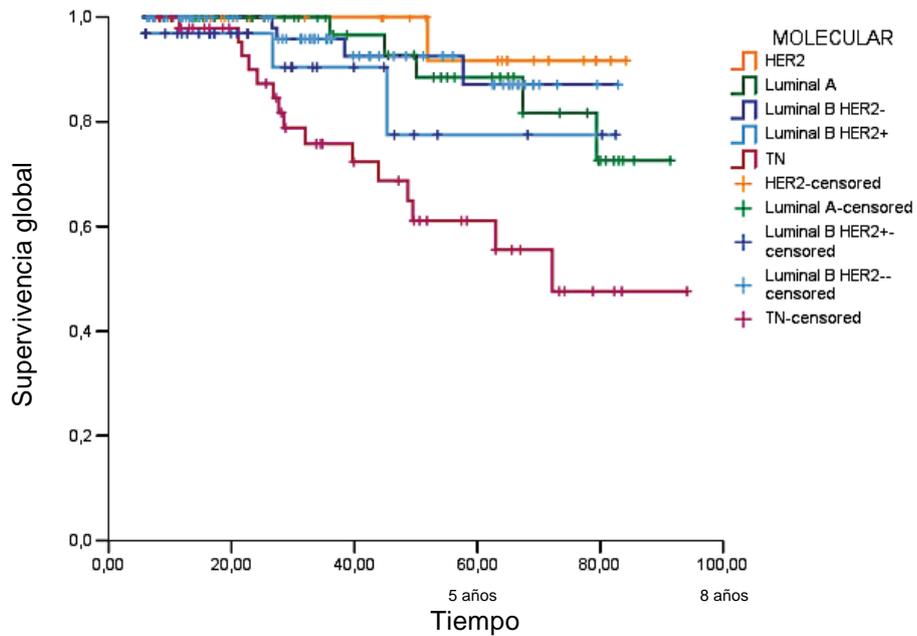


Figura 30

Cueva de supervivencia global para los fenotipos intrínsecos clínicos

### **5.6.3. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA Y GLOBAL.**

Se ha calculado en el estudio multivariado de regresión de Cox para la supervivencia libre de recidiva y para la supervivencia global el valor pronóstico de los factores que han demostrado en nuestra serie asociarse a la evolución de las pacientes: T clínico, la presencia de invasión vascular, el grado histológico en el momento del diagnóstico, el grado de respuesta post-tratamiento según la clasificación de Miller-Payne y el subtipo molecular clínico.

#### **5.6.3.1. ESTUDIO MULTIVARIADO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA**

El análisis ha demostrado que tan solo el grado de respuesta ( $p = 0.450$ ) y el subtipo intrínseco clínico ( $p = 0.031$ ) son factores pronósticos independientes para la supervivencia libre de recidiva. Ver Tabla XVI

El riesgo de recidiva para la respuesta G2 es de 0.24 (95% intervalo de confianza 0.64-0.92), para G3 fue de 0.29 (95% intervalo de confianza 0.09-0.88), para G4 de 0.34 (95% intervalo de confianza 0.07-1.66) y para G5 de 0.08 (95% intervalo de confianza 0.01-0.49).

El riesgo de recidiva en el subtipo triple negativo es de 3.55 (95% intervalo de confianza 1.12-11.25). El riesgo para Her2 fue de 2.42 (95% intervalo de confianza 0.04-4.04), para luminal B-Her2 positivo de 2.61 (95% intervalo de confianza 0.53-12.69), y para luminal B-Her2 negativo 1.63 (95% intervalo de confianza 1.14-2.73).

	p	Riesgo	95% intervalo de confianza	
			Inferior	Superior
<b>T1 clínico</b>	1,000	1,000		
<b>T2 clínico</b>		1,092	0,000	3,081
<b>T3 clínico</b>		4,212	0,000	6,127
<b>T4 clínico</b>		10,658	0,000	15,400
<b>Invasión vascular: NO</b>	0,731	1,000		
<b>Invasión vascular: SI</b>		1,831	0,349	9,617
<b>GH-I</b>	0,065	1,000		
<b>GH-II</b>		4,765	0,00	7,119
<b>GH-III</b>		7,334	0,00	8,361
<b>y Miller-Payne G-1</b>	0,045	1,000		
<b>y Miller-Payne G-2</b>		0,243	0,064	0,916
<b>y Miller-Payne G-3</b>		0,292	0,098	0,876
<b>y Miller-Payne G-4</b>		0,346	0,072	1,666
<b>y Miller-Payne G-5</b>		0,079	0,013	0,491
<b>Luminal A</b>	0,031	1,000		
<b>Luminal B-Her2 negativo</b>		1,633	0,146	2,735
<b>Luminal B-Her2 positivo</b>		2,606	0,535	12,698
<b>Her2</b>		2,423	0,044	4,044
<b>Triple negativo</b>		3,552	1,121	11,254

Tabla XVI  
Análisis multivariado de supervivencia libre de recidiva

### 5.6.3.2. ESTUDIO MULTIVARIADO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

En cuanto a la supervivencia global, también el grado de respuesta post-tratamiento según la clasificación de Miller-Payne ( $p = 0.009$ ) y el fenotipo intrínseco clínico ( $p = 0.001$ ) han demostrado ser factores pronósticos independientes. Ver Tabla XVII

El riesgo de recidiva para la respuesta G2 es de 0.13 (95% intervalo de confianza 0.03-0.49), para G3 fue de 0.23 (95% intervalo de confianza 0.07-0.71), para G4 de 0.27(95% intervalo de confianza 0.06-1.10) y para G5 de 0.08 (95% intervalo de confianza 0.02-0.36).

El riesgo de recidiva en el subtipo triple negativo es de 5.31 (95% intervalo de confianza 1.84-15.25). El riesgo para Her2 fue de 2.02 (95% intervalo de confianza 0.54-7.54), para luminal B-Her2 positivo de 2.66 (95% intervalo de confianza 0.65-10.80), y para luminal B-Her2 negativo 1.56 (95% intervalo de confianza 1.16-2.01).

	p	Riesgo	95% intervalo de confianza	
			Inferior	Superior
<b>T1 clínico</b>	0,845	1,000		
<b>T2 clínico</b>		0,735	0,000	2,500
<b>T3 clínico</b>		8,288	0,000	12,100
<b>T4 clínico</b>		17,136	0,000	21,200
<b>Invasión vascular: NO</b>	0,868	1,000		
<b>Invasión vascular: SI</b>		1,192	0,201	5,924
<b>GH-I</b>	0,262	1,000		
<b>GH-II</b>		2,834	0,318	15,272
<b>GH-III</b>		5,675	0,688	16,835
<b>y Miller-Payne G-1</b>	0,009	1,000		
<b>y Miller-Payne G-2</b>		0,130	0,034	0,494
<b>y Miller-Payne G-3</b>		0,237	0,078	0,717
<b>y Miller-Payne G-4</b>		0,274	0,068	1,107
<b>y Miller-Payne G-5</b>		0,086	0,020	0,367
<b>Luminal A</b>	0,001	1,000		
<b>Luminal B-Her2 negativo</b>		1,568	0,160	2,018
<b>Luminal B-Her2 positivo</b>		2,668	0,659	10,804
<b>Her2</b>		2,025	0,543	7,544
<b>Triple negativo</b>		5,311	1,849	15,251

Tabla XVII  
Análisis multivariado de supervivencia global

## 5.7. RELACIÓN ENTRE p53, EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO Y LAS VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS. Ver Tablas XVIII A y B.

Disponemos del valor de p53 en 234 casos (97,9% de los casos incluidos en el estudio), en 5 casos no ha podido ser valorada (2,1%).

Tomando p53 como positiva cuando su valor es superior al 50%, en 174 casos p53 ha sido negativa (74,4%) y en 60 positiva (25,1 25,6%).

Referimos a continuación la relación entre el valor de p53, las variables clínico-patológicas y el fenotipo intrínseco clínico, sobre el total de casos con valoración de p53 (234) y su valor positivo o negativo.

La valoración clínica se ha realizado según la clasificación TNM y la respuesta patológica según Miller-Payne (188).

### 5.7.1. TAMAÑO CLÍNICO.

- **T0.** 4 casos (1,7%). p53 ha sido negativa en 2 casos (1,1% de 174 casos) y positiva en 2 casos (3,3% de 60 casos)
- **T1.** 7 casos (3,0%). p53 ha sido negativa en 6 casos (3,4% de 174 casos) y positiva en 1 caso (1,7% de 60 casos).
- **T2.** 103 casos (44,0%). p53 ha sido negativa en 73 casos (42,0% de 174 casos) y positiva en 30 casos (50,0% de 60 casos).
- **T3.** 79 casos (33,8%). p53 ha sido negativa en 62 casos (35,6% de 174 casos) y positiva en 17 casos (28,3% de 60 casos).
- **T4.** 40 casos (17,2%). p53 ha sido negativa en 30 casos (17,2% de 174 casos) y positiva en 10 casos (16,7% de 60 casos).

- Tamaño clínico **desconocido** en 1 caso (0,4% de los 234) con p53 negativa (0,6% de los 174).

No hubo una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.932$ ) entre el tamaño clínico tumoral y el valor de p53.

### 5.7.2. VALORACIÓN CLÍNICA GANGLIONAR

- **N0.** 111 casos (47,4%). p53 ha sido negativa en 89 casos (51,1% de 174 casos) y positiva en 22 casos (36,7% de 60 casos).
- **N1.** 96 casos (41,0%). p53 ha sido negativa en 69 casos (39,7% de 174 casos), positiva en 27 caso (45,0% de 60 casos).
- **N2.** 22 casos (9,4%). p53 ha sido negativa en 11 casos (6,3% de 174 casos), positiva en 11 casos (18,3% de 60 casos).
- **N3.** 3 casos (1,3%). p53 ha sido negativa en los 3 casos (1,7% de 174 casos).
- La valoración ganglionar fue **desconocida** en 2 casos (0,9%), los 2 fueron p53 negativa (1,1% de los 174 casos).

No se ha visto una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.147$ ) entre la valoración de las áreas ganglionares clínica y el valor de p53.

### 5.7.3. FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO

- **Luminal A.** 43 casos (18,4%). p53 ha sido negativa en 41 casos (23,6% de 174 casos) y positiva en 2 casos (3,3% de 60 casos).
- **Luminal B-Her2 negativo.** 79 casos (33,8%). p53 ha sido negativa en 66 casos (37,9% de 174 casos) y positiva en 13 casos (21,7% de 60 casos).
- **Luminal B-Her2 positivo.** 31 casos (13,2%). p53 ha sido negativa en 27 casos (15,5% de 174 casos) y positiva en 4 casos (6,7% de 60 casos).

- **Her2.** 31 casos (13,2%). p53 ha sido negativa en 18 casos (10,3% de 174 casos) y positiva en 13 casos (21,7% de 60 casos).
- **Triple negativo.** 50 casos (21,4%). p53 ha sido negativa en 22 casos (12,6% de 174 casos) y positiva en 28 casos (46,7% de 60 casos).

Hubo una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre el fenotipo intrínseco clínico y el valor de p53.

Se observó que, excepto en las lesiones luminal A, los fenotipos que no expresaban Her2 (triple negativo y luminal B-Her2 negativo) eran los que con más frecuencia presentaban positividad de p53.

#### 5.7.4. HISTOLOGÍA DE LA BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG).

- **CDIS.** 1 caso (0,4%), con p53 negativa (0,6% de 174 casos).
- **CDI.** 176 casos (75,2%). p53 ha sido negativa en 137 casos (78,7% de 174 casos) y positiva en 39 casos (65,0% de 60 casos).
- **CLI.** 13 casos (5,6%). p53 ha sido negativa en 12 casos (6,9% de 174 casos) y positiva en 1 caso (1,7% de 60 casos).
- **Lesión mixta ductal-lobulillar.** 1 caso (0,4%), con p53 negativa (0,6% de 174 casos).
- **Lesión infiltrante** (lesiones infiltrantes en las que no se ha podido valorar el tipo histológico). 40 casos (17,1%). p53 ha sido negativa en 22 casos (12,6% de 174 casos) y positiva en 18 casos (30,0% de 60 casos).
- **Carcinoma medular.** 2 casos (0,8%) del total de casos del estudio, con p53 positiva (3,3% de 60 casos).
- **Carcinoma mucinoso.** 1 caso (0,4%), con p53 negativa (0,6% de 174 casos).

Se ha visto una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.038$ ) entre el tipo histológico y el valor de p53.

Haciendo una valoración por tipo histológico se observó que, el CLI fue el que con más frecuencia presentaba p53 negativa.

Los dos casos de carcinoma medular presentaban p53 positiva.

#### 5.7.5. GRADO HISTOLÓGICO.

- **GH-I.** 35 casos (15,0%). p53 ha sido negativa en 32 casos (18,4% de 174 casos) y positiva en 3 casos (5,0% de 60 casos).
- **GH-II.** 58 casos (24,8%). p53 ha sido negativa en 51 casos (29,3% de 174 casos) y positiva en 7 casos (11,7% de 60 casos).
- **GH-III.** 71 casos (30,3%). p53 ha sido negativa en 41 casos (23,6% de 174 casos) y positiva en 30 casos (50,0% de 60 casos).
- **GH desconocido.** 70 casos (29,9%). p53 ha sido negativa en 50 casos (28,7% de 174 casos) y positiva en 20 casos (33,3% de 60 casos).

Se ha observado una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre el GH y el valor de p53. El grado histológico más alto (GH-III) presenta la mayor tasa de lesiones con p53 positiva.

### 5.7.6. TAMAÑO TUMORAL PATOLÓGICO.

- **ypT0.** 32 casos (13,7%). p53 ha sido negativa en 17 casos (9,8% de 174 casos) y positiva en 15 casos (25,0% de 60 casos).
- **ypTis.** 10 casos (4,3%). p53 ha sido negativa en 7 casos (4,0% de 174 casos) y positiva en 3 casos (5,0% de 60 casos).
- **ypT0i+.** 11 casos (4,7%). p53 ha sido negativa en 10 casos (5,7% de 174 casos) y positiva en 1 caso (1,7% de 60 casos).
- **ypT1mi.** 7 casos (3,0%). p53 ha sido negativa en 6 casos (3,4% de 174 casos) y positiva en 1 caso (1,7% de 60 casos).
- **ypT1a.** 39 casos (16,7%). p53 ha sido negativa en 27 casos (15,5% de 174 casos) y positiva en 12 casos (20,0% de 60 casos).
- **ypT1b.** 34 casos (14,5%). p53 ha sido negativa en 27 casos (15,5% de 174 casos) y positiva en 7 casos (11,7% de 60 casos).
- **ypT1c.** 45 casos (19,2%). p53 ha sido negativa en 39 casos (22,4% de 174 casos) y positiva en 6 casos (10,0% de 60 casos).
- **ypT2.** 33 casos (14,1%). p53 ha sido negativa en 24 casos (13,8% de 174 casos) y positiva en 9 casos (15,0% de 60 casos).
- **ypT3.** 9 casos (3,8%). p53 ha sido negativa en 8 casos (4,6% de 174 casos) y positiva en 1 caso (1,7% de 60 casos).
- **ypT4d.** 4 casos (1,7%). p53 ha sido negativa en 2 casos (1,1% de 174 casos) y positiva en 2 casos (3,3% de 60 casos).
- **ypTx.** 10 casos (4,3%). p53 ha sido negativa en 7 casos (4,0% de 174 casos) y positiva en 3 casos (5,0% de 60 casos).

No hubo una asociación estadísticamente significativa ( $p= 0.118$ ) entre el tamaño tumoral residual en la mama y el valor de p53.

### 5.7.7. ESTADO GANGLIONAR PATOLÓGICO.

- **ypN0.** 124 casos (53,0%). p53 ha sido negativa en 88 casos (50,6% de 174 casos) y positiva en 36 casos (60,0% de 60 casos).
- **ypN1a.** 64 casos (27,4%). p53 ha sido negativa en 56 casos (32,2% de 174 casos) y positiva en 8 casos (13,3% de 60 casos).
- **ypN1c.** 3 casos (1,3%). En los 3 casos p53 ha sido negativa (1,7% de 174 casos).
- **ypN2a.** 31 casos (13,2%). p53 ha sido negativa en 21 casos (12,0% de 174 casos) y positiva en 10 casos (16,7% de 60 casos).
- **ypN3a.** 10 casos (4,3%). p53 ha sido negativa en 5 casos (2,9% de 174 casos) y positiva en 5 casos (8,3% de 60 casos).
- **ypNx.** 2 casos (0,8%). p53 ha sido negativa en 1 caso (0,6% de 174 casos) y positiva en 1 caso (1,7% de 60 casos).

No se ha observado una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.118$ ) entre la respuesta ganglionar y el valor de p53.

### 5.7.8. RESPUESTA PATOLÓGICA EN LA MAMA.

- **Grado 1.** 10 casos (4,3%). p53 ha sido negativa en 7 casos (4,0% de 174 casos) y positiva en 3 casos (5,0% de 60 casos).
- **Grado 2.** 26 casos (11,1%). p53 ha sido negativa en 21 casos (12,1% de 174 casos) y positiva en 5 casos (8,3% de 60 casos).
- **Grado 3.** 122 casos (52,1%). p53 ha sido negativa en 94 casos (54,0% de 174 casos) y positiva en 28 casos (46,7% de 60 casos).
- **Grado 4.** 33 casos (14,1%). p53 ha sido negativa en 28 casos (16,1% de 174 casos) y positiva en 5 casos (8,3% de 60 casos).

- **Grado 5.** 42 casos (18,0%). p53 ha sido negativa en 23 casos (13,2% de 174 casos) y positiva en 19 casos (31,7% de 60 casos).
- **Desconocido** en 1 caso (0,4%) con p53 negativa (0,6% de 174 casos).

No se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.203$ ) entre la respuesta mamaria obtenida según la clasificación de Miller-Payne y el valor de p53.

#### 5.7.9. RESPUESTA PATOLÓGICA GANGLIONAR.

- **A.** 49 casos (21,0%). p53 ha sido negativa en 36 casos (20,7% de 174 casos) y positiva en 13 casos (21,7% de 60 casos).
- **B.** 54 casos (23,1%). p53 ha sido negativa en 44 casos (25,3% de 174 casos) y positiva en 10 casos (16,7% de 60 casos).
- **C.** 54 casos (23,1%). p53 ha sido negativa en 41 casos (23,6% de 174 casos) y positiva en 13 casos (21,7% de 60 casos).
- **D.** 42 casos (17,9%). p53 ha sido negativa en 25 casos (14,4% de 174 casos) y positiva en 17 casos (28,3% de 60 casos).
- Se ha realizado **BSGC** antes de QTN en 34 casos (14,5%), con resultado histológico de no infiltración. p53 ha sido negativa en 27 caso (15,5% de 174 casos) y positiva en 7 casos (11,7% de 60 casos).
- **Desconocido** en 1 caso (0,4%), con p53 negativa (0,6% de 174 casos).

No se ha observado una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.401$ ) entre la respuesta ganglionar según la clasificación de Miller-Payne y el valor de p53.

N (%)		Total	p53 Negativa	p53 Positiva
<b>T clínico</b>				
<b>p = 0.932</b>	T0	4 (1,7)	2 (1,1)	2 (3,3)
	T1	7 (3,0)	6 (3,4)	1 (1,7)
	T2	103 (44,0)	73 (42,0)	30 (50,0)
	T3	79 (33,8)	62 (35,6)	17 (28,3)
	T4	40 (17,0)	30 (17,2)	10 (16,7)
	Desconocido	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0)
<b>N clínico</b>				
<b>p = 0.147</b>	N0	111 (47,4)	89 (51,1)	22 (36,7)
	N1	96 (41,0)	69 (39,7)	27 (45,0)
	N2	22 (9,4)	11 (6,3)	11 (18,3)
	N3	3 (1,3)	3 (1,7)	0 (0)
	Desconocido	2 (0,9)	2 (1,1)	0 (0)
<b>Molecular</b>				
<b>p &lt; 0.001</b>	Luminal A	43 (18,4)	41 (23,6)	2 (3,3)
	Luminal B Her2-	79 (33,8)	66 (37,9)	13 (21,7)
	Luminal B Her2+	31 (13,2)	27 (15,5)	4 (6,7)
	Her2	31 (13,2)	18 (10,3)	13 (21,7)
	Triple negativo	50 (21,4)	22 (12,6)	28 (46,7)
<b>AP de BAG</b>				
<b>p = 0.038</b>	CDIS	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0)
	CDI	176 (75,2)	137 (78,7)	39 (65,0)
	CLI	13 (5,6)	12 (6,9)	1 (1,7)
	Mixto D-L	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0)
	Infiltrante	40 (17,1)	22 (12,6)	18 (30,0)
	Medular	2 (0,9)	0 (0)	2 (3,3)
	Mucinoso	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0)
<b>GH</b>				
<b>p &lt; 0.001</b>	GH I	35 (15,0)	32 (18,4)	3 (5,0)
	GH II	58 (24,8)	51 (29,3)	7 (11,7)
	GH III	71 (30,3)	41 (23,6)	30 (50,0)
	Desconocido	70 (29,9)	50 (28,7)	20 (33,3)

Tabla XVIII - A

Correlación entre p53 , el fenotipo intrínseco clínico y las variables clínico-patológicas T, N, yT, yN: según la clasificación TNM. AP: anatomía patológica. GH: grado histológico

N (%)		Total	p53 Negativa	p53 Positiva
<b>yT patológico</b>				
<b>p = 0.118</b>	T0	32 (13,7)	17 (9,8)	15 (25,0)
	Tis	10 (4,3)	7 (4,0)	3 (5,0)
	T0 i+	11 (4,7)	10 (5,7)	1 (1,7)
	T1mi	7 (3,0)	6 (3,4)	1 (1,7)
	T1a	39 (16,7)	27 (15,5)	12 (20,0)
	T1b	34 (14,5)	27 (15,5)	7 (11,7)
	T1c	45 (19,2)	39 (22,4)	6 (10,0)
	T2	33 (14,1)	24 (13,8)	9 (15,0)
	T3	9 (3,8)	8 (4,6)	1 (1,7)
	T4d	4 (1,7)	2 (1,1)	2 (3,3)
Tx	10 (4,3)	7 (4,0)	3 (5,0)	
<b>yN patológico</b>				
<b>p = 0.118</b>	N0	124 (53,0)	88 (50,6)	36 (60,0)
	N1a	64 (27,4)	56 (32,2)	8 (13,3)
	N1c	3 (1,3)	3 (1,7)	0 (0)
	N2a	31 (13,2)	21 (12,0)	10 (16,7)
	N3a	10 (4,3)	5 (2,9)	5 (8,3)
	Nx	2 (0,8)	1 (0,6)	1 (1,7)
<b>R. en mama</b>				
<b>p = 0.203</b>	G1	10 (4,3)	7 (4,0)	3 (5,0)
	G2	26 (11,1)	21 (12,1)	5 (8,3)
	G3	122 (52,1)	94 (54,0)	28 (46,7)
	G4	33 (14,1)	28 (16,1)	5 (8,3)
	G5	42 (18,0)	23 (13,2)	19 (31,7)
	Desconocido	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0)
<b>R. ganglionar</b>				
<b>p = 0.401</b>	A	49 (21,0)	36 (20,7)	13 (21,7)
	B	54 (23,1)	44 (25,3)	10 (16,7)
	C	54 (23,1)	41 (23,6)	13 (21,7)
	D	42 (17,9)	25 (14,4)	17 (28,3)
	Centinela	34 (14,5)	27 (15,5)	7 (11,7)
	Desconocido	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0)

Tabla XVIII - B

Correlación entre p53, el fenotipo intrínseco clínico y las variables clínico-patológicas T, N, yT, yN: según la clasificación TNM. R: Respuesta



## **6. DISCUSIÓN**



## 6. DISCUSIÓN

El CM es una enfermedad heterogénea, con características clínicas y patológicas distintas, y con una diversa capacidad de respuesta a tratamientos.

Los factores pronóstico tradicionales como el tamaño del tumor primario y la afectación ganglionar proporcionan una información limitada de la biología de la enfermedad. Disponemos en la práctica clínica de dos factores adicionales que ayudan a guiar las opciones de tratamiento sistémico: los RH y el receptor Her2. Hasta ahora los resultados sobre SLE y SG se han realizado en grupos de pacientes basados en estas características, pero dentro de cada grupo existe una diversidad que no capturamos con estos criterios.

Los tumores sintomáticos grandes en el diagnóstico tienden a tener mayor riesgo de recidiva local frente a lesiones pequeñas detectadas mediante cribado poblacional.

La QTN tuvo sus inicios en lesiones localmente avanzadas, en el carcinoma inflamatorio y en lesiones no tributarias de cirugía inicial, por la necesidad de lograr una disminución del tamaño y extensión de las lesiones, y reducir la cirugía de la lesión residual. Dados los resultados obtenidos en adyuvancia y neoadyuvancia, se ha ido introduciendo la quimioterapia primaria en lesiones inicialmente operables.

En los estudios con tratamiento quimioterápico primario no se obtiene una mejoría en la SLE y la SG de las pacientes comparado con la quimioterapia adyuvante, pero sí que se logra un aumento del tratamiento conservador de la mama (135).

Los estudios en poblaciones relativamente no seleccionadas que han valorado la posible asociación entre SLE y la SG respecto a la RPC obtenida, dieron

resultados discordantes (136)(160). A partir de estas observaciones surgió la necesidad de nuevos enfoques de caracterización de la biología tumoral y así profundizar en su potencial relación con RPC y evolución posterior de las pacientes.

Los tumores mamarios pueden ser clasificados en subtipos utilizando microarrays de DNA, que se distinguen por diferencias en sus patrones de expresión génica (111). Los genes estudiados están relacionados con la expresión de RE, Her2 y proliferación celular, definiendo 4 subtipos moleculares intrínsecos: luminal A, luminal B, Her2 enriquecido y basal-like. La finalidad de esta clasificación es determinar la resistencia o sensibilidad a quimioterapia y terapias específicas, la invasividad y el potencial metastásico de cada uno de los subtipos (110).

Dada la dificultad de generalizar la realización de los estudios de expresión génica, se han desarrollado enfoques indirectos utilizando IHQ para la valoración de los RH, Ki67 y de hibridación para la sobreexpresión o amplificación de Her2. Ki67 es un marcador de proliferación, pero con una validez analítica menor que las pruebas moleculares, siendo objeto de controversia dada la dificultad de definir un punto de corte útil para el pronóstico (85). Ki67 se considera un predictor independiente de respuesta, de forma que una alta expresión de Ki67 es predictivo de una alta tasa de RPC (237). Sin embargo, las dificultades en su estandarización limitan parcialmente su utilidad analítica.

El objetivo de la caracterización IHQ y genética de los tumores es determinar qué pacientes se van a beneficiar de la administración de QTN y predecir en cuales se puede obtener una RPC. La finalidad de la QTN es la optimización de los tratamientos según el fenotipo y la disminución de sus efectos adversos sin modificar el pronóstico.

Identificar a las pacientes con lesiones de alto riesgo permitirá definir cuales son los tratamientos con mayor índice de RPC, y también poder ofrecer a las pacientes con lesiones de bajo riesgo un tratamiento menos agresivo.

Actualmente hay estudios dirigidos a definir perfiles de expresión génica como predictores de respuesta a la QTN. En un estudio en lesiones triple negativas se vio que el número de mutaciones somáticas era similar en las pacientes que presentaban una recaída o que no obtenían RPC y en las pacientes sin recaída o con RPC (238).

En nuestro estudio se ha realizado una clasificación subrogada en los 239 casos en que se ha realizado QTN. Se pretende correlacionar los resultados obtenidos con los publicados en la literatura, en cada uno de los objetivos definidos anteriormente.

Nuestra hipótesis de trabajo es identificar a las pacientes según el fenotipo intrínseco clínico de la BAG (determinado por IHQ) que podrían beneficiarse de un tratamiento quimioterápico primario para obtener una RPC.

En la práctica clínica, es obligatorio disponer de los resultados de los RH (Receptores de estrógenos y de progesterona) y Her2 antes de iniciar el tratamiento, y es de ayuda conocer el resultado de Ki67. En base a estos cuatro parámetros, y de acuerdo con los criterios de St. Gallen (85) (Ver Tabla IV), es posible realizar una clasificación del fenotipo clínica, que hemos seguido en el presente trabajo. Mediante la clasificación subrogada de los fenotipos intrínsecos clínica basada en la valoración por IHQ de RH, Her2 y Ki67, hemos distinguido cinco subtipos: Luminal A, luminal B-Her2 negativo, luminal B-Her2 positivo, Her2 y triple negativo.

Además, valoramos el papel de p53 en la toma de decisión de QTN.

## 6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES TRATADAS CON QTN.

En nuestro estudio, la edad media de las pacientes fue de 56 años con un rango entre 28 y 84 años. Estas cifras coinciden con la edad de mayor frecuencia de cáncer de mama en España en publicaciones de GLOBOCAN 2012 (1).

Un total de 28 pacientes tenían 40 años o menos en el momento del diagnóstico. El fenotipo intrínseco clínico ha sido: 5 luminal A, 15 luminal B (7 luminal-B Her2 negativo y 8 luminal-B Her2 positivo), 1 paciente con lesión Her2 y 7 pacientes triple negativo. Como en otros estudios las lesiones más frecuentes en pacientes jóvenes son las que presentan sobreexpresión o amplificación de Her2 y las triple negativas (57).

El 62,3% de las pacientes eran menopáusicas, y 35 (14,64%) de ellas habían tenido un diagnóstico anterior de otra neoplasia.

La exploración clínica de la lesión mamaria y del territorio ganglionar axilar más frecuente según la clasificación TNM fue : cT2-3 cN0-1 cM0. Los estadios clínicos más frecuentes fueron IIB en el 30,1%, IIA en el 25,5% y IIIA 21,8%.

Los datos de nuestro estudio expresados anteriormente son comparables a estudios randomizados publicados, en los que con mayor frecuencia se han incluido pacientes de más de 50 años, menopáusicas, con lesiones según la clasificación TNM cT1-3 cN0-1 cM0 (135)(136)(182)(239).

El tipo histológico más frecuente ha sido el CDI (74,5%), el grado histológico ha sido alto (III) en el 29,7% de los casos y medio (II) en el 24,7%. Ki67 ha sido superior al 20% en el 62,3% de los casos. Estos resultados son acordes con las recomendaciones para realizar QTN con la finalidad de poder obtener una RPC (132)(237)(240).

En nuestro estudio un 5,9% de las lesiones han sido CLI, en los cuales ha persistido lesión en la mama después del tratamiento primario. Este resultado está de acuerdo con la literatura previa, que cuando compara la RPC obtenida entre el CDI y el CLI es superior en el CDI (131)(175)(240)(241)(242)(243).

En cuanto a los RH, el 63,6% fueron positivos para RE, el 49,4% positivos para RP, el 51,80% positivo para ambos, y el 32,12% negativo para ambos. La respuesta ha sido menor en los casos con RH positivos, siendo análoga a otros estudios (136).

La sobreexpresión y amplificación de Her2 ha sido positiva en el 20,5% de los casos, análogo a otros estudios (149)(244)(245).

## 6.2. CORRELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO CON LOS FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS TRADICIONALES PRE-TRATAMIENTO.

Se han comparado los subtipos intrínsecos clínicos con el tamaño de la lesión mamaria, con la presencia de adenopatías axilares por exploración clínica, y con el GH de la lesión en la BAG.

Las lesiones mamarias clasificadas como cT2 y cT3 son las más frecuentes, no se han encontrado diferencias respecto al fenotipo entre ellas. En las lesiones cT4 se observó mayor porcentaje de fenotipo luminal B-Her2 positivo.

Se consideraron pacientes candidatas para realizar QTN aquellas en que el tratamiento quirúrgico conservador de la mama en el diagnóstico pudiera considerarse subóptimo por el tamaño tumoral, o aquellas con una mala relación entre tamaño tumoral y tamaño de la mama.

Actualmente, la indicación princeps de la QTN es para las pacientes con lesiones en las que se espera una buena respuesta patológica por sus características (RH negativos, alto GH, Ki67 elevado y lesión no lobulillar) (240). Con la introducción de las terapias anti-Her2, las lesiones que tienen sobreexpresión o amplificación de Her2 son candidatas a QTN (117)(246)(130).

Las lesiones luminal A, fueron las que presentaron por exploración clínica menor afectación ganglionar (67,4%), siendo las luminal B-Her2 positivo y las triple negativas las que con mayor frecuencia fueron cN2 (21,9% y 19,6% respectivamente). En estudios randomizados sin valoración del fenotipo intrínseco clínico, la afectación clínica ganglionar en el diagnóstico también fue negativa entre un 53 y 74% de los casos (135)(181).

Las lesiones Her2 y triple negativas presentaron con mayor frecuencia un GH-III (48,4% y 56,9% respectivamente), siendo las luminal A las que más frecuentemente presentaron un GH-I (32,6%). Los tumores de alto grado y alta proliferación suelen ser predictivos de buena respuesta a QTN (247).

### 6.3. RELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO Y EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE RECIBIDO.

La exploración clínica de la lesión mamaria y la posibilidad de tratamiento quirúrgico conservador en el diagnóstico en las lesiones tributarias de cirugía inicial con buen resultado estético, junto con la posible respuesta local después de QTN, ha sido valorada en todos los casos. No se ha podido obtener de manera retrospectiva la información necesaria para valorar el porcentaje de pacientes que, siendo tributarias inicialmente de mastectomía, se han podido beneficiar de un tratamiento conservador de la mama después de la QTN.

Los agentes quimioterápicos administrados en nuestra práctica clínica han ido variando según las respuestas obtenidas en estudios randomizados. La combinación entre ellos ha conseguido respuestas superiores a la monoterapia.

En un meta-análisis sobre nueve estudios randomizados, no se encontraron diferencias significativas en SLE y SG entre las pacientes que recibieron QTN y las que recibieron QTA. Se observó un mayor riesgo de recidiva loco-regional en los brazos de QTN (RR = 1,22), particularmente en los ensayos en los que las pacientes se trataban con RT sola (sin cirugía) en los casos de RPC después de la QTN (248).

En el estudio randomizado que comparó adriamicina-ciclofosfamida neoadyuvante versus adyuvante, se obtuvo una tasa global de RPC del 13%, sin diferencias sobre SLE y SG entre los dos brazos (135).

Al comparar 4 ciclos de tratamiento neoadyuvante de paclitaxel en monoterapia con 4 ciclos de fluoracilo-ariamicina-ciclofosfamida (FAC), la RCC fue del 27% para paclitaxel y del 24% para FAC, pero la RPC fue superior en el brazo de FAC (8% paclitaxel vs 17% FAC) (249).

En un estudio sobre 240 pacientes, la combinación neoadyuvante de doxorubicina con paclitaxel en comparación a doxorubicina con ciclofosfamida, obtuvo una tasa de RPC con paclitaxel del 23% y con ciclofosfamida del 9% (250).

Son numerosos los estudios que comparan los resultados de la RPC cuando se administran 3 agentes quimioterápicos o más. La comparación de regímenes de FAC con regímenes de CMF dieron unos resultados semejantes respecto a la RPC, sin diferencias significativas sobre la SLE ni la SG. Hay que mencionar que se trata de un estudio fase II randomizado en el que se incluyeron un total de 126 pacientes, lo que limita su poder estadístico. A los 16 años de seguimiento el predictor de supervivencia más potente fue la afectación ganglionar (251).

La intensificación de las dosis de antraciclinas no reportó ningún beneficio en neoadyuvancia (246).

Varios ensayos han demostrado que la administración de la quimioterapia de manera secuencial es un medio eficaz para aumentar la tasa de RPC.

En un ensayo fase III, las pacientes se randomizaron a un grupo que recibió de manera neoadyuvante adriamicina-ciclofosfamida y docetaxel secuencial (grupo A), o a un grupo que recibió adriamicina-ciclofosfamida neoadyuvante seguido de cirugía y después docetaxel adyuvante (grupo B). La tasa de RCC fue del 63,3% en las pacientes que recibieron toda la quimioterapia en neoadyuvancia (grupo A) frente a un 40,1% en las que recibieron sólo adriamicina y ciclofosfamida en neoadyuvancia (grupo B). La RPC es del 26,1% frente al 12,9% en los dos grupos de tratamiento (186).

La administración de 4 ciclos de adriamicina-paclitaxel seguido de 4 ciclos de CMF de manera adyuvante en comparación a neoadyuvante, no reporta diferencias significativas respecto a la SLE, pero sí que se observó un aumento en la cirugía conservadora de la mama (182).

En pacientes Her2 positivas o con ganglios axilares positivos, la administración de FEC seguido de paclitaxel con trastuzumab, frente a paclitaxel seguido de FEC con trastuzumab, obtiene una tasa de RPC semejante, no teniendo beneficio la administración de trastuzumab asociado a antraciclinas (252).

La clasificación molecular del CM y el riesgo observado según las firmas genéticas han contribuido a la realización del tratamiento más idóneo en cada caso, según el estado de los RH y Her2 (85)(118).

La quimiosensibilidad es distinta según el fenotipo intrínseco clínico siendo las lesiones que presentan mayor respuesta a antraciclinas y taxanos, las triple negativas y Her2 positivas (253).

En nuestro estudio los regímenes de QTN administrados con mayor frecuencia han sido los que contienen antraciclinas y taxanos (83,7%). Recibieron sólo antraciclinas un 4,6% de las pacientes y sólo taxanos un 10,9%. En nuestro centro desde finales del año 2005 se incorporó el uso de trastuzumab adyuvante en las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo. Su uso neoadyuvante rutinario fue incorporándose a partir de 2008.

Las pacientes con lesiones que tienen sobreexpresión o amplificación de Her2, deben realizar tratamiento con trastuzumab durante un año. Desde el Consenso de St. Gallen de 2011, el tratamiento anti-Her2 con trastuzumab debe iniciarse de manera concomitante con la QTN (117).

En nuestro estudio todas las pacientes con Her2 positivo realizaron tratamiento durante un año con trastuzumab, 190 (79,5%) con inicio en la neoadyuvancia y 49 (20,5%) de manera adyuvante según las pautas vigentes internacionalmente.

Como todos los otros tratamientos realizados en neoadyuvancia, la cirugía también ha ido modificándose según las últimas recomendaciones internacionales. En los estudios iniciales sobre cirugía después de QTN los resultados fueron alentadores, obteniendo un aumento en la tasa de cirugías

conservadoras de la mama en las pacientes en que se había administrado tratamiento primario vs a aquellas pacientes que habían recibido QTA (127)(254). En aquellas pacientes que en el estudio inicial eran tributarias de mastectomía, la QTN ha permitido realizar en algunos casos una cirugía conservadora de la mama.

En los últimos estudios randomizados se ha obtenido un incremento significativo en el tratamiento conservador de la mama debido a la mejor selección de pacientes que reciben QTN, a la mejoría en la valoración de la respuesta al tratamiento primario por métodos de imagen y a tratamientos sistémicos cada vez más específicos.

Las lesiones con mayor respuesta son las triple negativas y las que sobreexpresan Her2, obteniendo en estos casos mayor tasa de tratamientos conservadores sobre la mama (133)(255)(256).

En pacientes con lesiones T2 y T3 en que se ha realizado un tratamiento conservador de la mama, al valorar el tamaño de la pieza quirúrgica extirpada, éste es menor en pacientes que han realizado QTN al comparar con pacientes que han realizado cirugía como tratamiento primario seguido de QTA (257)(256). Esto tiene implicación en un buen resultado estético dado que después de QTN no es necesario extirpar todo el volumen de tejido inicialmente ocupado por el tumor (199). La QTN se asocia a altas tasas de cirugía conservadora de la mama, sobre todo en lesiones grandes, debiendo considerarla para lesiones de 3 cm o más (258). La alta sensibilidad de los tumores triples negativos a la QTN, así como el beneficio reportado con la adición de pertuzumab a la QTN basada en trastuzumab en enfermedad HER2 positiva, hace que el criterio de los 3 cm se extienda en muchos casos a tumores de más de 2 cm. La razón es que esta alta sensibilidad se asocia a una mayor tasa de RPC y eventualmente puede impactar en la tasa de curaciones (128)(149).

Excluyendo las lesiones con características inflamatorias, en nuestro estudio 187 paciente (78,2%) tenían por exploración clínica antes del tratamiento sistémico lesiones de 3 cm o más. Por RM el tamaño tumoral fue superior o igual a 30 mm en 161 pacientes (67,4%). El tratamiento conservador de la mama se ha realizado en 167 pacientes (69,9%), siendo los fenotipos intrínsecos más frecuentes Her2 y triple negativas (80,6% del total de las lesiones Her2 y 74,5% de las triple negativas). Estos resultados son semejante a los de otros estudios randomizados (156)(182).

La edad de la paciente en el diagnóstico es un factor independiente de incremento de riesgo de recidiva local en jóvenes, a pesar de ello la cirugía después de la QTN debe seguir las mismas recomendaciones que en pacientes de más edad (5). En un estudio retrospectivo del National Cancer Database se observó una menor incidencia del tratamiento conservador en pacientes jóvenes después de QTN (258). En nuestro estudio, el tratamiento conservador se ha realizado en 19 pacientes de las 28 (67,9%) con edad igual o menor de 40 años. El fenotipo intrínseco clínico de estas pacientes más frecuente ha sido: 10 luminal B (6 Her2-positivo y 4 Her2 negativo), 4 luminal A, 4 triple negativo y 1 Her2.

Al comparar pacientes en que se ha realizado tratamiento conservador de la mama como primer tratamiento con pacientes que inicialmente hubieran sido tributarias de mastectomía pero que después de la QTN la cirugía ha sido conservadora, no se han visto diferencias significativas en la frecuencia ni en el tiempo de aparición de recidivas locales (127)(198).

En un estudio que compara CDI y CLI clásico, la RPC en la mama fue superior en el CDI (15% vs 3% en el CLI). La enfermedad residual axilar fue superior en los casos de CLI (46% vs 26% en el CDI) (131). En nuestro estudio se han incluido 14 casos de CLI, dos de ellos pleomórficos, no obteniendo RPC en la mama en ningún caso. Hubo 10 pacientes cN0 por exploración clínica y 9 por RM en el diagnóstico, obteniendo después de la QTN ypN0 sólo en 7 casos.

La presencia de lesiones multifocales o multicéntricas se considera frecuentemente una indicación quirúrgica de mastectomía, sobre todo en la multicentricidad. Recientes estudios retrospectivos informan de una baja tasa de recidiva local según el fenotipo intrínseco clínico, en los casos de lesiones multifocales con cirugía conservadora de la mama, semejante a las de las lesiones no múltiples, aumentando así la posibilidad de conservación de la mama (137). En cambio, en un estudio multicéntrico sobre 3.217 pacientes que compara el tratamiento conservador de la mama después de QTN en lesiones unifocales, multifocales y multicéntricas, no se han visto diferencias significativas según el fenotipo intrínseco clínico ni en la SLE a los 3 años de seguimiento, entre las lesiones unifocales y las multifocales que presentaban RPC. En las lesiones multicéntricas se observa una mayor tasa de recidivas, pero sin impacto en la SLE. Obtienen una tasa de tratamiento conservador del 71,6% en lesiones unifocales, del 58,5% en multifocales y del 30% en multicéntricas (259).

En nuestro estudio se han incluido 11 lesiones multicéntricas y 37 multifocales (20,1% del total de casos incluidos). En 9 pacientes con lesión multicéntrica (81,8%) se ha realizado mastectomía radical modificada tipo Madden, presentando todas ellas lesión residual patológica. En dos casos (18,2%), ambos triple negativo, se ha realizado tratamiento conservador de la mama, con RPC en 1 caso. En 4 pacientes (10,8%) de las que presentaban lesiones multifocales se ha realizado mastectomía radical modificada tipo Madden, con lesión patológica residual infiltrante multifocal en todas ellas. En 1 caso no se ha realizado cirugía sobre la mama por ser cT0 N1 M0. En 32 casos multifocales el tratamiento ha sido conservador (86,5%), con RPC en 11 casos (34,4%), 6 de ellos triple negativo y 3 Her2 positivo. En nuestro estudio la tasa de tratamiento conservador en lesiones multifocales es superior a la de otras series (259).

Dado que en un principio la QTN se realizaba en lesiones localmente avanzadas no tributarias de cirugía inicial, independientemente del tipo de cirugía que se realizara en la mama, la indicación quirúrgica ganglionar era de

linfadenectomía axilar. La introducción de la BSGC como tratamiento idóneo para pacientes con CM, hizo valorar la validez de ésta técnica en pacientes con tratamiento quimioterápico primario, aceptándose la realización de la BSGC antes de la QTN en aquellas pacientes con cN0. Actualmente el momento de la realización de la BSGC esta en debate, aceptándose su realización antes del tratamiento quimioterápico primario en cN0 y después del tratamiento si persistiera cN0 (130)(207).

En las guías de tratamiento de la UFM, se aceptó la BSGC de manera previa a la QTN según las recomendaciones internacionales.

Dado que el estudio incluyó pacientes a las que les administró QTN entre los años 2006 y 2013, el número de BSGC realizadas es bajo (49 casos, 20,5%), siendo todas ellas realizadas antes del inicio del tratamiento primario. En 190 pacientes (79,5%) se realizó linfadenectomía axilar de niveles I y II de Berg, y en 49 casos (20,5%) BSBC. El GC fue negativo en 34 casos (14,2%), siendo las lesiones triple negativas, las Her2 y las luminal B-Her2 positivo en las que se presentó con mayor frecuencia (25,5%, 15,6% y 15,6% respectivamente). En estos casos no se realizó otra cirugía axilar post-QTN.

En 15 casos el GC fue positivo y en 2 casos con micrometástasis por protocolo de la unidad no se realizó linfadenectomía axilar.

#### 6.4. VALOR DEL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO COMO PREDICTOR DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

Siguiendo los criterios de la UICC para la respuesta clínica después de QTN, en la tasa de RCC nuestro estudio ha sido del 42,3%, la RCP del 52,7% y no respuesta en el 3,8%, con una respuesta global del 95%. Estos resultados son análogos a los de otros estudios randomizados (135)(136)(162)(181)(260).

En nuestra serie la RCC ha sido más frecuente en las lesiones Her2 (74,2%) y las triple negativas (45,1%). A diferencia de otros estudios en que sólo el 13% de las pacientes con RCC obtenían RPC (135), en nuestra serie se ha obtenido una RPC del 37,6%. El fenotipo intrínseco clínico de las lesiones que han obtenido RCC y RPC son las Her2 y triple negativo (54,8% del total de Her2 y 33,3% de las triple negativo). En nuestro estudio todas las lesiones con sobreexpresión o amplificación de Her2 han sido tratadas con trastuzumab, por ser ésta la pauta recomendada por las guías internacionales en aquel momento.

Actualmente, la combinación con nuevos agentes anti-Her2 ha demostrado un incremento de la RCC. En un estudio sobre 529 pacientes Her2 positivas que después de quimioterapia con antraciclinas se randomizaron a recibir trastuzumab, lapatinib o la combinación de ambos, se ha obtenido una RCC entre el 90,9% y 92,2% (154). Sin embargo, ha sido la adición de pertuzumab a una pauta basada en trastuzumab la que se ha asociado a un aumento significativo de la tasa de RCP y ha resultado a la aprobación de este fármaco en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo (149).

La RM es superior a la exploración clínica, a la mamografía y ecografía en la valoración de la respuesta obtenida con la QTN. En nuestro estudio siguiendo los criterios RECIST 1.1 (102), en 56 casos (23,4%) la respuesta ha sido completa y parcial en 103 (43,1%). Los fenotipos intrínsecos con más RRC han sido Her2 y triple negativo (45% de los Her2 y 31,4% triple negativo), siendo las lesiones luminales las que han tenido mayor RRP. Como en otros estudios la

precisión en predecir la respuesta tiene una tasa superior en lesiones Her2 (162)(163) y triple negativo (261).

El 50 % de los casos que han obtenido RRC, han tenido RPC, siendo los más frecuentes en 15 casos (53,6%) con amplificación o sobreexpresión de Her2 (12 Her2 y 3 luminal B-Her2 positivo) y 11 lesiones triple negativo (39,3%).

La valoración de la respuesta a la QTN por la exploración clínica y la respuesta por RM según la clasificación RECIST 1.1 (102), puede estar limitada debido a la fibrosis inducida por la quimioterapia y la inflamación reactiva, siendo difícil de diferenciar de posibles restos de la enfermedad y pudiendo sobreestimar o infravalorar la enfermedad residual. La respuesta patológica después de QTN es la que con exactitud valora la respuesta obtenida y su relación con la SLE y SG.

En la literatura se encuentran diferentes tasas de RPC, dependiendo de su valoración en la mama, en la axila o en ambas localizaciones, según el tipo de tratamiento, la dosis, la administración de terapias anti-diana y diferentes criterios de valoración (246). La presencia de CDIS residual es aceptada como RPC ya que no se han visto diferencias significativas en el pronóstico de estas pacientes (174)(262)(168).

Considerando la RPC en la mama como ypT0 y ypTis, en nuestro estudio se ha obtenido RPC en 44 casos (18,4%;  $p=0.001$ ) de acuerdo con los criterios de Miller-Payne. Los subtipos intrínsecos más frecuentes fueron Her2 y triple negativo (17 casos de los Her2: 54,8% y 17 triple negativo: 33,3%). Un 77,3% de las RPC se han obtenido en lesiones con RH negativos. Estos resultados igual que los de otros estudios, corroboran que la respuesta a la QTN esta relacionada con las características intrínsecas de las lesiones más que con sus características patológicas, obteniendo mejores respuestas en aquellas lesiones con RH negativos (128)(174)(176)(247).

Al igual que en los casos anteriores, las lesiones luminal B-Her2 positivas, obtuvieron mejores respuestas que las luminal B-Her2 negativas (21,9% vs 2,4%). Resultados semejantes se obtuvieron en estudios randomizados (128)(153). En cambio, en el estudio de von Minckwitz para valorar la quimiosensibilidad después de dos dosis de taxano-antraciclina-ciclofosfamida (TAC), no se vio un valor predictivo de respuesta para las lesiones luminales B con independencia del valor de Her2, obteniendo una RPC global en ellas del 18,4% (260).

En un estudio sobre 455 pacientes en estadios IIA a IIIC que recibieron QTN con antraciclinas más taxanos y trastuzumab en el caso de Her2 positivo, la RPC global fue equiparable a nuestro estudio (20,4% y en nuestra serie 18,4%). En cambio la RPC en lesiones Her2 positivas y triple negativas fue muy superior en nuestra serie: 35,8% frente a 54,8% para Her2 y 25,8% frente a 33,3% para triple negativo (88). Así también, en un estudio sobre 233 pacientes en estadio II y III en que el 84% de ellas recibieron tratamiento con antraciclinas y taxanos y el 74% de las pacientes con Her2 positivo recibieron tratamiento con trastuzumab desde el inicio, la PCR global en mama y axila fue del 14%, en triple negativos del 23% y en Her2 21% (29% Her2 puro y 12% luminal B-Her2 positivo) (263).

Sin tener en cuenta a aquellas pacientes en que se ha realizado BSGC previa a la QTN, en nuestro estudio la RPC en mama y axila se ha obtenido en un 11,7%. Según el fenotipo intrínseco clínico la RPC ha sido del 17,6% en triple negativo y del 27% en lesiones con amplificación o sobreexpresión de Her2 (38,7% en lesiones Her2 puro y 15,6% en lesiones luminal B-Her2 positivo). Comparando los dos estudios nuestros resultados han sido inferiores en las lesiones triple negativas, pero superiores en lesiones Her2, sobre todo el de las Her2 positivo y RH negativo.

La respuesta temprana a la QTN puede ayudar a identificar a aquellas pacientes en las que con alta probabilidad se puede obtener una RPC,

teniendo un impacto sobre el pronóstico. En un estudio sobre 285 pacientes a las que se les administró dos dosis de TAC para valorar la quimiosensibilidad in vivo, se obtuvo en las pacientes respondedoras a estas dosis de tratamiento una RPC del 22,9%. En las pacientes no respondedoras la RPC fue mucho menor, un 7,3% en aquellas pacientes a las que se les administró 4 dosis más de TAC, y un 3,1% a las que se les administró vinorelbina-capecitabina (260).

La valoración de la respuesta ganglionar es un importante predictor de SLE, tanto en pacientes respondedoras como en las que no lo han sido (136).

En nuestro estudio la valoración de la respuesta axilar refleja la práctica clínica del período analizado, por el elevado número de casos en que siguiendo las guías internacionales de actuación y según el protocolo de la unidad, se ha realizado linfadenectomía axilar de los niveles I y II de Berg (264). Además, los casos con BSGC ésta se ha realizado previamente al inicio de la QTN. En 93 casos (38,9%) no hubo afectación ganglionar axilar en la linfadenectomía, pero sólo en 43 de estas pacientes (46,2%) se les había realizado una PAAF o BAG axilar previa al tratamiento sistémico con el diagnóstico de positividad para células malignas. En los 43 casos con afectación axilar al diagnóstico confirmado citológicamente o histológicamente, se obtuvo una RPC (18% de todas las pacientes del estudio). El fenotipo intrínseco clínico más frecuente en estos casos fue: 22 lesiones con amplificación o sobreexpresión de Her2 (51,2%) [13 Her2 (30,2%) y 9 luminal B-Her2 positivo (20,9%)], y 10 lesiones triple negativas (23,3%). Estos resultados los consideramos adecuados dado que se trata de una población muy seleccionada. Sin embargo, no son comparables a los obtenidos en el protocolo NSABP B-27(186) por el bajo número de casos representados en nuestro estudio (43 frente a 465 casos), sesgos en la selección de pacientes en los que se hizo PAAF o BAG axilar, distinto sistema de valoración patológica post-neoadyuvancia y otra pauta de tratamiento recibido. En este protocolo la respuesta axilar fue del 16,3% en los dos brazos de tratamiento primario sin taxanos y del 26,2% con la adición de taxanos preoperatoria.

A pesar del estudio previo axilar sin sospecha de afectación mediante exploración clínica y métodos de diagnóstico por la imagen, la BSGC fue negativa en 34 de los 49 casos en que se realizó (69,4%). Esta cifra es semejante a la de otro estudio sobre 346 pacientes con un 64,8% de casos en que el GC no tenía infiltración (265). Si consideramos axila negativa como aquellos casos con linfadenectomía sin afectación (respuesta A de la clasificación Miller-Payne) y las pacientes con BSGC negativa previa al tratamiento, un 36% de las pacientes del estudio no tenían afectación ganglionar, siendo los fenotipos intrínsecos más frecuentes los que expresaban Her2 y los triple negativos.

En 28 casos (11,7%) la respuesta fue completa en la mama y el tejido ganglionar axilar. De estos 28 sólo había confirmación citológica o histológica de la afectación axilar: la tasa de RCP en este subgrupo fue del 8%. Este resultado es semejante al de Kuerer 1999 en que obtiene un 12% en 372 pacientes después de 4 ciclos de QTN con FAC.

La valoración más aceptada de la RPC es la que incluye mama y tejido ganglionar (174). En la literatura se encuentran resultados muy heterogéneos: Sataloff un 33% (184), Symmans un 24% (160), Gianni un 20% (182), Mougalian un 19% (266).

Cortazar et al. en un metaanálisis incluyendo 12 estudios randomizados, sobre 11.955 pacientes observa una RPC global de todos los fenotipos intrínsecos del 22% en mama ypT0-ypTis, del 18% en mama y axila considerando ypT0 N0-ypTis N0, y del 13% en los casos ypT0 N0 (128). Berruti et al. en un metaanálisis sobre 29 estudios que incluyen 14.641 pacientes con diferentes esquemas de tratamiento quimioterápico, obtiene una RPC entre un 3 % y 48%, con una mediana de 16%, dependiendo del régimen de tratamiento administrado (experimental o no) y de la valoración sólo en mama o en mama y tejido ganglionar (267).

En el ensayo multicéntrico randomizado ACSOG Z1071 en 756 pacientes, se obtienen una mayor tasa de RPC en mama y axila, en lesiones triple negativas

y con sobreexpresión o amplificación de Her2 (38,2% y 45,4%) frente a las lesiones luminales A y B y luminales B- Her2 negativas (11,4%). Las tasas de RPC en mama son del 47,6%, 49,8% y 15,5%, y las de axila del 49,4%, 64,7% y 21,1% ( $p < 0.0001$ ) (255).

En nuestro estudio también las tasas más elevadas de RPC en mama y en axila fueron en lesiones con sobreexpresión o amplificación de Her2 y triple negativas. Comparado con el estudio anterior, la RPC en la mama ha sido inferior en las lesiones triple negativas (33,3%) y superior en las Her2 positivo y RH negativo (54,8%), además de un 21,9% en lesiones luminales-Her2 positivas. En la respuesta axilar nuestros resultados pueden no ser comparables debido a los casos en que se ha realizado una BSGC, siendo inferiores a los del ensayo ACSOG Z1071, (23,5%, 35,5% y 21,9% en luminal B-Her2 positivo). A pesar de ello los resultados de respuesta completa axilar más elevados siguen siendo los correspondientes a lesiones triple negativas y en las que presentan expresión de Her2.

Después de QTN cualquier lesión residual independientemente de su localización en mama o axila, tiene un efecto negativo significativo sobre el pronóstico de la enfermedad ( $p = 0,02$ ) (266).

## 6.5. CORRELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO CON EL GRADO DE RESPUESTA PATOLÓGICA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN MILLER-PAYNE.

Después de QTN la carga de la enfermedad residual es el valor más reproducible e importante, relacionado con la SLE y la SG. Sin embargo hay controversias sobre la definición de RPC y cual es el mejor método de valoración.

En un estudio sobre 151 pacientes con lesiones localmente avanzadas que recibieron QTN, la valoración de la respuesta patológica se realizó mediante dos métodos que incluyen distintas valoraciones: el sistema de Miller y Payne y el cálculo del índice de carga tumoral residual. Se encontró un acuerdo de respuesta entre ambos métodos del 70,2% (268).

En nuestro estudio esta valoración ha sido realizada según el sistema de Miller-Payne (187)(188).

Se ha encontrado una respuesta de Grado 5 en la mama (no hay evidencia de lesión infiltrante) en 44 casos, un 18,4% de todas las lesiones. Los fenotipos con menor respuesta han sido los que expresaban RH (2,3% luminal A y 4,5% luminal B-Her2 negativo). El 54,4% de respuesta G5 ha sido en lesiones que tenían sobreexpresión o amplificación de Her2 (38,6% de las lesiones Her2 y 15,9% de las luminal B-Her2 positivo). El 38,6% de respuesta G5 ha sido en lesiones triple negativas.

La adición de nuevos agentes anti-Her2, ha incrementado notablemente estos resultados (149)(153)(154). En un estudio multicéntrico fase II, en lesiones localmente avanzadas o inflamatorias Her2 positivas, que se randomizaron a 4 brazos de tratamiento, la combinación de 2 agentes anti-Her2 (trastuzumab y pertuzumab) con docetaxel (brazo B), obtuvo tasas de RPC global en la mama del 45,8%. La RPC fue del 26% en los casos con RH positivos y del 63% en lesiones con ambos RH negativos (149). En otro estudio multicéntrico fase II, el doble bloqueo de Her2 desde el inicio del tratamiento sistémico ha obtenido

mayor tasa de respuestas en mama que cuando es administrado después de antraciclinas como único tratamiento quimioterápico (151).

Teniendo en cuenta que en nuestro estudio el tratamiento anti-Her2 ha sido solo con trastuzumab, nuestros resultados aun siendo inferiores no pueden ser comparables debido a los distintos tratamientos administrados.

La RPP más frecuente ha sido Grado 3 (reducción entre un 30 y 90%) en 124 casos, un 51,9% de todas las lesiones. Las mayores tasas han sido en los fenotipos intrínsecos con RH positivos y Her2 negativo (53,5% de los luminal A y 67,1% de los luminal B-Her2 negativo). La RPN (Grado 1) en nuestro estudio fue del 4,2%, no correspondiendo ninguno de estos casos a lesiones con Her2 positivo, siendo el fenotipo intrínseco clínico más frecuente el triple negativo (7,8% de los triple negativos, y 3,7% para las lesiones luminal A y luminal B-Her2 negativo).

Estas tasas de RPP y RPN no son comparables por las obtenidas por Ogston de un 27% y 15% respectivamente, aunque se debe tener en cuenta que el tratamiento quimioterápico en su estudio se realizó con ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (187).

La evaluación del estado ganglionar después de QTN puede añadir información pronóstica, tanto en pacientes respondedoras como en las que no obtienen respuesta, pero especialmente en pacientes con RPC en el tumor primario (136).

En nuestro estudio de los 44 casos con RPC en la mama (Grado 5 en la clasificación de Miller-Payne), sólo en 3 casos (6,8%, 1 luminal B-Her2 negativo y 2 triple negativos) había ganglios axilares positivos después de la QTN, (respuesta C de Miller-Payne).

Por el contrario, en los 10 casos en que no hubo reducción tumoral (Grado 1 de Miller-Payne), 7 pacientes (70%) tuvieron ganglios positivos en la cirugía (4 de ellos respuesta B de Miller-Payne y 3 respuesta C). El fenotipo intrínseco clínico de estas lesiones fue 1 lesión luminal A, 3 luminal B-Her2 negativo y 3

triple negativo, siendo la supervivencia del 28,6% a los 3,4 años de seguimiento.

Si comparamos según la clasificación de Miller-Payne la respuesta en la mama Grado1 (no hay respuesta) y Grado 5 (RPC) con la respuesta axilar clasificada como D (ganglios negativos con cambios atribuibles al tratamiento primario), observamos que en G1 no hay ninguna paciente con respuesta D ganglionar, mientras que en G5 hay 18 pacientes (7,5% del total de lesiones incluidas en el estudio). El fenotipo intrínseco clínico de estas 18 lesiones ha sido: 1 luminal A (2,3% de las lesiones luminal A), 4 triple negativo (7,8% de las lesiones triple negativo) y 13 con sobreexpresión o amplificación de Her2 [(4 luminal B-Her2 positivo (12,5%) y 9 Her2 (29%)].

Esto corrobora que en la práctica clínica la respuesta del tumor primario no debe considerarse de manera aislada, la valoración de la respuesta axilar es imprescindible en la valoración de la SLE y SG de estas pacientes.

La respuesta axilar B según Miller-Payne (188) (ganglios positivos sin evidencia de respuesta al tratamiento), ha sido en un 23% de las pacientes, siendo los fenotipos intrínsecos clínicos más frecuentes los luminal A y luminal B-Her2 negativo (30,2% de los luminal A y 37,8% de los B).

Se ha obtenido una respuesta ganglionar C (ganglios positivos con evidencia de respuesta al tratamiento) en el 22,6% de los casos, siendo el fenotipo intrínseco clínico más frecuente el luminal B (26,8% de los luminal B-Her2 negativo Y 34,4% de los luminal B-Her2 positivo).

La respuesta ganglionar A (ganglios negativos sin cambios) ha sido en el 21%, siendo los fenotipos intrínsecos más frecuentes luminal A y Her2 (30,2% y 32,3% respectivamente). La respuesta ganglionar ha sido A en 10 casos con RPC en mama (4,2% del total de lesiones incluidas en el estudio).

El fenotipo intrínseco clínico de estas 10 lesiones ha sido: ningún caso luminal A, 1 caso luminal B-Her2 negativo (1,2% de las lesiones luminal B-Her2

negativo), 5 triple negativo (9,8%) y 4 con sobreexpresión o amplificación de Her2 [(1 luminal B-Her2 positivo (3,1%) y 3 Her2 (9,7%)].

Si consideramos la respuesta ganglionar A y los casos en que se ha realizado de forma preoperatoria la BSGC con resultado de no afectación ganglionar, un 36% de las pacientes del estudio no tenían afectación ganglionar axilar en el diagnóstico.

En un 45,6% de pacientes persistía enfermedad ganglionar después de QTN (respuesta ganglionar B y C), siendo estas cifras comparables a las de otro estudio en 685 pacientes con enfermedad ganglionar axilar, que después del tratamiento primario la persistencia de enfermedad fue del 41,5% (224).

El tipo histológico de la lesión residual en mama no fue valorable en 58 casos (24,3%), siendo este resultado atribuible a las respuestas ypT0, ypTis y yT0i+. Por el mismo motivo tampoco fue valorable en 108 casos (45,2%) el GH en la pieza quirúrgica, ni el fenotipo intrínseco clínico en 69 lesiones (28,9%).

Después de QTN puede haber una disminución de la celularidad en la pieza quirúrgica con aumento del componente estromal y fibrótico, pudiendo introducir una variabilidad en la valoración del fenotipo intrínseco clínico respecto a la muestra inicial de la BAG o BAV.

La presencia de células inmunes en el microambiente tumoral se asocia a una mayor probabilidad de RPC, pero en el tejido residual tumoral se agotan las señales de transcripción relacionadas con la inmunidad, probablemente debido a la acción inmunosupresora de la quimioterapia (269). La caracterización de la enfermedad residual es importante para el planteamiento de nuevas estrategias de tratamiento adyuvante.

En una revisión de estudios publicados valorando las diferencias de los marcadores moleculares antes y después de la QTN, se han observado discordancias respecto a la expresión de RH, Her2 y Ki67 (270).

La discordancia en los RH varía entre 2 y 57% para RE y entre un 5,9 y 51% para los RP. La discordancia para Her2 varía según el tratamiento recibido y el método de valoración: sin trastuzumab neoadyuvante entre 2,3 y 31% en caso de valoración por IHQ y entre 2 y 13% en caso de FISH, con trastuzumab la discordancia es de hasta un 43% por FISH. Las lesiones con mayor expresión de Ki67 tienen mayores respuestas a la QTN, aunque sólo la reducción de Ki67 se ha asociado a respuesta patológica. En la enfermedad residual se ha observado una reducción de Ki67 global entre el 21,2 y 30% respecto a la biopsia inicial.

En nuestro estudio no se ha podido determinar el fenotipo intrínseco clínico en la pieza quirúrgica en un 28,9% debido a la respuesta patológica obtenida, pero sí que se han observado diferencias respecto al estudio inicial que son equiparables a los estudios anteriores:

- Un 58% de lesiones luminal B-Her2 negativo después de la QTN han presentado un fenotipo luminal A.
- En el 29,2% de lesiones luminal B iniciales, no han tenido expresión de RH en la pieza quirúrgica. Un 7,3% de lesiones luminal B-Her2 negativo en la lesión residual han sido triple negativo y un 21,9% de lumbales B-Her2 positivo han tenido un fenotipo Her2 puro posterior.
- Un 9,4% de lesiones luminal B-Her2 positivo han sido Her2 negativo en la pieza quirúrgica, considerándose luminal A.

En un estudio sobre 398 pacientes en las que persistía lesión infiltrante residual después del tratamiento sistémico primario con antraciclinas, taxanos y trastuzumab en caso de Her2 positivo, se valoraron los cambios presentados después de la QTN en la expresión de RH y la sobreexpresión o amplificación de Her2. Después del tratamiento primario un 59,3% de las pacientes no presentaban un cambio en el fenotipo intrínseco y un 40,7% tenían cambios en los RE, RP o Her2. Un 45,7% de los tumores Her2 en el diagnóstico a los que se les había administrado concomitantemente trastuzumab con los quimioterápicos, perdían la sobreexpresión de Her2 (177).

En nuestro estudio sólo en 170 casos de lesión residual se han podido valorar las diferencias pre y post-tratamiento de RE, RP y Her2, no siendo concordantes con el estudio nombrado anteriormente. Las diferencias más destacadas entre el estudio anterior (177) y el nuestro han sido :

En nuestro estudio un 27,8% de Her2 en A ha tenido RH positivos después QTN, en cambio en el estudio citado anteriormente solo un 16,6%. En los triple negativos iniciales, un 16% de los tumores de nuestro estudio han sido Her2 positivo después QTN, y un 25,8% RH positivos, en cambio en el otro trabajo han sido 0 % y 9.3% respectivamente.

## **6.6. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN RELACIÓN A SU FENOTIPO INTRÍNSECO Y A LOS MARCADORES ESTUDIADOS.**

La respuesta patológica después de QTN da información sobre el pronóstico de la enfermedad con una relación directa sobre la SG y SLE de las pacientes.

A los cinco años de seguimiento las distintas clasificaciones de la respuesta patológica después de QTN encuentran diferencias significativas entre la RPC y la RPP. Kuerer observa una SG del 89% en RPC vs 64% en RPP, con una SLE del 87% vs 58% respectivamente (181). Fisher en el ensayo NSABP B-18 en el grupo de QTN, obtiene una SG del 85,7% en RPC vs 76,9% en RPP (135).

Independientemente del estado de los RH y de la enfermedad residual axilar, para Miller-Payne la valoración de la respuesta en la mama por si sola tiene según su clasificación una valoración pronóstica. En su estudio obtiene una respuesta G5 del 14% con una SG a los 5 años del 100%. La SG para G4 fue del 81%, para G3 del 74%, G2 del 60% y para G1 del 63% (187).

En nuestro estudio se ha considerado RPC en la mama las respuestas ypT0 e ypTis de la clasificación TNM. En un estudio multicéntrico sobre 12 ensayos randomizados internacionales que incluyó un total de 11.955 pacientes a las que se les ha administrado distintas pautas de tratamiento, se valoró la SLE y la SG con una mediana de seguimiento de 3 años, según la respuesta ypT0-is, ypT0-is ypN0 e ypT0 ypN0. La respuesta ypT0-is ypN0 y la ypT0 ypN0 obtiene una respuesta en SLE y SG similar. La tasa de RPC con o sin CDIS residual fue superior en lesiones triple negativas y lesiones con sobreexpresión o amplificación de Her2 (independientemente del estado de los RH), asociándose en estos casos a mejor SLE y SG (128).

En un estudio retrospectivo sobre 2.302 pacientes, se obtuvo una RPC del 9% en mama y axila (más frecuente en lesiones con RH negativos), en un 3%

CDIS residual en la mama con ypN0, y en un 88% quedaba lesión infiltrante residual en mama o axila. A los 5 años de seguimiento la SLE con RPC y con CDIS residual fue del 87,1%, y a los 10 años del 81,3% y 81,7% respectivamente. La SG a los 5 años de seguimiento fue del 91,9% en RPC y del 92,5% con CDIS residual, y a los 10 años de 91,8 % y 92,5%. Los autores concluyeron que el CDIS residual no tiene incidencia sobre la SLE ni la recidiva local (168).

En nuestro estudio, de las 44 pacientes con RPC, en 11 la respuesta en la mama ha sido ypTis (25% de las RPC y 4,6% del total de lesiones incluidas). A los 4.3 años de seguimiento promedio, tienen todas SLE. De las 33 pacientes restantes con RPC, solo en una se diagnosticó enfermedad a distancia al año de la cirugía.

En un estudio en 455 pacientes no respondedoras que valora las diferencias de Ki67 antes y después de la QTN con antraciclinas, taxanos y trastuzumab en lesiones con amplificación o sobreexpresión de Her2, se ha valorado la SLE de a los 5 años de seguimiento. Cuando hay una reducción de Ki67 la SLE es alta (de hasta un 86,2%), mientras que si se presenta un incremento la SLE disminuye hasta un 46,9%, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ), no habiendo diferencias entre lesiones Her2, triple negativas o luminales. La hipótesis es que Ki67 puede ser un potencial marcador de SLE en pacientes sin RPC (271).

En nuestro estudio solo hemos identificado 14 pacientes con RPN en que se haya podido valorar el valor de Ki67 antes y después de la QTN, en 6 casos con valor inferior al 20% se ha mantenido después de la QTN inferior al 20%, y se ha incrementado en 5 casos de los en 8 con valores superiores al 20%. Estos valores no permiten extraer conclusiones por el escaso número de pacientes con estas características.

En el estudio que valora la SG y la SLE según cambios en la expresión de RE, RP y Her2 antes y después de la QTN (177), a pesar de haber un incremento en la SG de las pacientes en que ha cambiado uno de estos marcadores (73%) respecto a las que no han tenido ningún cambio (63%), no son diferencias estadísticamente significativas. En cambio, sí que es estadísticamente significativo respecto a los resultados sobre la SLE (63% y 48%), ( $p=0.003$ ).

La clasificación según el fenotipo intrínseco del CM y nuevos tratamientos sistémicos han hecho revalorar el pronóstico de las pacientes que han recibido QTN según el subtipo. La edad joven en el diagnóstico se ha considerado un factor pronóstico, con mayor riesgo de recidiva y una disminución de la supervivencia al comparar con pacientes de más edad.

En un estudio sobre 1916 pacientes de 40 años o menos, en estadios I a III, con un seguimiento medio de 6,4 años, la relación entre la edad del diagnóstico y la supervivencia específica por cáncer varía según el subtipo tumoral. La edad joven parece ser un factor independiente en las lesiones Her2 puras y triple negativas, pero con implicación en la SLE siendo el riesgo superior en lesiones luminales Her2 negativo (57).

En cambio, en otro estudio sobre 289 pacientes de menos de 40 años con lesiones triple negativas, la edad temprana no se asocia a un aumento en la recidiva local o a distancia ni a menor supervivencia (272).

En nuestro estudio 28 pacientes (11,7%) tenían 40 años o menos en el diagnóstico, 12 lesiones han sido luminales Her2 negativo, presentando SLE en el seguimiento promedio de 3,3 años. Las 7 lesiones triple negativo a los 4,8 años de seguimiento promedio han tenido una SLE del 57,1%. Estos valores pueden no ser significativos por el escaso número de pacientes y el corto seguimiento, pero serían contrarios al estudio citado anteriormente.

Symmans en la valoración de la carga tumoral residual sin valorar el fenotipo intrínseco encontró diferencias significativas según la respuesta. En RBC-I (respuesta parcial, enfermedad residual mínima) la tasa de recaída a los 5

años de seguimiento fue del 5,4%, pero con una respuesta RBC-III (quimio-resistencia, extensa enfermedad residual) que fue del 53,6% (160).

En un estudio sobre siete ensayos randomizados de 6.377 pacientes con enfermedad operable o no operable en el diagnóstico, a las que se les ha administrado QTN basada en antraciclinas, taxanos y trastuzumab en caso de Her2 positivo, con un seguimiento de 46.3 meses, hay una mejor SLE en los casos en que la respuesta ha sido RPC en mama y axila, al comparar con aquellos en que ha sido ypTis ypN0. Para estos autores la RPC tiene implicación en la SLE y SG en lesiones Her2, triple negativas y luminal B-Her2 negativo, pero no para luminal A y luminal B-Her2 positivo (176).

En un estudio sobre 233 pacientes en estadio II y III en que el 84% de ellas recibieron tratamiento con antraciclinas y taxanos y el 74% de las pacientes con Her2 positivo recibieron tratamiento con trastuzumab desde el inicio, la SG a los 5 años de seguimiento fue de 79% y la SLE del 69%. No hubo recidivas loco-regionales a los 5 años de seguimiento en pacientes con RPC en mama y axila. En los casos sin RPC las lesiones triple negativas tuvieron la tasa de recidiva loco-regional más elevada (26%), un 7% en lesiones con sobreexpresión o amplificación de Her2 y un 4% en lesiones con RH positivos, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ).

En las pacientes con ypN0 sólo las lesiones RH positivas tuvieron un 5% de recidiva loco-regional. Sí que se vieron diferencias estadísticamente significativas respecto al número de ganglios afectados después de QTN, con 1-3 ganglios positivos las recidivas loco-regionales fueron del 46% en triple negativas, 13% en Her2 positivo y 0% en lesiones con RH positivos. Con 4 o más ganglios positivos las recidivas loco-regionales fueron del 35%, 7% y 5% respectivamente (263).

El pronóstico de las lesiones triple negativas esta vinculado a la consecución de RPC en mama y ganglios axilares, considerando el pronóstico respecto a SLE y SG desfavorable en los casos en que persiste enfermedad residual.

En un estudio multicéntrico en 648 pacientes con enfermedad triple negativa que recibieron QTN y no obtuvieron RPC (69,3%), se analizó si el tamaño tumoral y el estado ganglionar de la lesión residual tenían el mismo pronóstico desfavorable. El mejor pronóstico fue para las pacientes con enfermedad residual ypT1 – ypT2 frente a las ypT3 – ypT4. En la axila no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ypN0 – ypN1-3. Cuando hubo más de 4 ganglios residuales positivos, independientemente de ypT no se encontraron diferencias pronósticas (273).

En nuestro estudio el fenotipo clínico que presenta peor evolución en el tiempo es el triple negativo ( $p < 0.001$ ) con un riesgo de recidiva, tomando como referencia el fenotipo clínico luminal A, respecto a la SLE de 4,33 (95% IC 1,74-10,75) y de 3,80 en SG (95% IC 1,38-10,59).

El 39,2% de las lesiones triple negativas han tenido uno o más ganglios axilares positivos, 12 de ellas dos o más (23,5% del total) con una SLE solo del 16,7% (2 pacientes, a los 4 y 6 años de seguimiento). En las pacientes con ganglios negativos (mediante BSGC o linfadenectomía axilar), la SLE ha sido del 74,2%.

Al igual que en los dos estudios descritos anteriormente, la afectación ganglionar residual después de QTN en los fenotipos triple negativos tiene una incidencia estadísticamente significativa sobre la SLE de las pacientes.

## 6.7. RELACIÓN ENTRE p53, EL FENOTIPO INTRÍNSECO CLÍNICO Y LAS VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS.

El gen p53 es un gen supresor tumoral con un papel importante en el control del ciclo celular, en la senescencia y la apoptosis cuando las alteraciones en el ADN son irreparables. La mutación de p53 en modelos preclínicos hizo suponer que los tumores de mama con esta mutación podrían ser resistentes a la terapia basada en antraciclinas, pero con aumento en la sensibilidad a taxanos.

En un estudio multicéntrico fase III en 1.856 pacientes con CM operable, localmente avanzado o inflamatorio, que recibieron QTN con 6 ciclos de FEC vs 3 ciclos de docetaxel seguido de 3 ciclos de docetaxel más epirrubicina, con un seguimiento de 57 meses, no hubo diferencias significativas en la RCC, RPC ni en la SLE entre los dos tipos de tratamiento (274). Cuando las lesiones de este estudio se clasificaron por su fenotipo intrínseco según el Consenso de St. Gallen de 2011 (117), se buscó la interacción entre la RPC, el estado de p53, la SLE y la SG. Dado que este estudio se realizó entre 2001 y 2006, las pacientes Her2 positivo no recibieron trastuzumab neoadyuvante, por no ser tratamiento estándar en aquel momento. La RPC global fue del 18%, las tasas más altas fueron en del fenotipo intrínseco Her2 no luminal (36%) y triple negativo (31,2%), siendo la más baja para luminal A (7,5%). En el estudio multivariado no se vieron diferencias significativas según el estado de p53 respecto a la tasa de RPC según el fenotipo intrínseco ni al tratamiento administrado. En todos los fenotipos intrínsecos la RPC esta asociada a una mejor SLE, aunque sólo se vio una relación significativa en las lesiones Her2 positivas no luminal y triple negativas con mutación de p53 (275).

La utilidad del gen p53 o de la proteína p53 para predecir la respuesta a la QTN ha tenido conclusiones diferentes según los estudios, siendo uno de los principales problemas que el acúmulo de la proteína p53 medida por IHQ no se corresponde muchas veces con mutación del gen p53.

En un estudio sobre en que se valoró la positividad de p53 por IHQ en 655 lesiones, no se observó una relación estadísticamente significativa con la edad en el diagnóstico, el tamaño tumoral clínico ni el estado ganglionar, pero sí una correlación significativa con el grado histológico (82).

Nuestros resultados son superponibles al estudio anterior: no hay relación estadísticamente significativa con el tamaño tumoral clínico en el diagnóstico ( $p = 0.932$ ) ni con el estado ganglionar clínico ( $p = 0.147$ ), pero sí que hay una correlación significativa con el grado histológico ( $p < 0.001$ ).

En un metaanálisis sobre 26 estudios, que incluían 3.476 casos de CM, con valoración de p53 mediante IHQ o la expresión del gen p53, se ha visto que la sobreexpresión de la proteína p53 o la mutación del gen p53, están asociadas a una mayor respuesta en pacientes que reciben QTN con antraciclinas ( $p < 0,001$ ) (276).

En un ensayo fase III para evaluar la capacidad de p53 para predecir la respuesta de los tumores a diferentes regímenes de QTN, no se pudo identificar a las pacientes más susceptibles de beneficiarse de tratamientos con taxanos frente a los regímenes basados en antraciclinas (274).

En el proyecto “cáncer genoma atlas” las lesiones que con más frecuencia presentan mutación del gen p53 son las Her2 enriquecido y las basal-like (72% y 80% respectivamente) siendo muy inferior en las lesiones luminales A y B (12% y 29%) (277).

En un estudio con 174 casos de lesiones triple negativas se vio una discrepancia entre la valoración de p53 por IHQ que fue positiva en el 58% de los casos, y el estado de la mutación del gen p53 que sólo se encontró en el 44,3%. Estos resultados se atribuyeron a que las lesiones triple negativas son un grupo heterogéneo de enfermedades con distintas características biológicas (278).

En nuestro estudio las lesiones que con más frecuencia han presentado sobreexpresión de la proteína p53 han sido las que tenían Her2 sobreexpresado o amplificado sin expresión de RH, y las triple negativas. Si comparamos los resultados del estudio por IHQ de p53 de Kim (278) con el nuestro, la positividad de p53 en las lesiones triple negativas es inferior, presentándose solo en el 46,7%. Todas han recibido tratamiento con antraciclinas y son las que han obtenido mayor tasa de RPC. Estos resultados han sido estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ).

La positividad de p53 tiene un significado pronóstico independiente tanto en tejido ganglionar positivo como negativo, correlacionándose también con la negatividad del RE y el alto grado nuclear (83).

En nuestro estudio la respuesta ganglionar no tuvo una correlación estadísticamente significativa con la positividad de p53 ( $p = 0.118$ ).



## **7. CONCLUSIONES**



## 7. CONCLUSIONES

1. Los datos de práctica clínica constatan el uso de la QTN en una población de pacientes relativamente joven con lesiones generalmente T2 o superiores y ganglios positivos.
2. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño de la lesión mamaria por exploración clínica y el fenotipo intrínseco clínico.
3. La afectación axilar fue mayor en las lesiones luminal B-Her2 positivo y triple negativas, que en las luminal A.
4. El grado histológico más alto (GH III) se observó en las lesiones Her2 y triple negativas.
5. El esquema de QTN más frecuente en todos los fenotipos intrínsecos ha sido con antraciclinas y taxanos, recibiendo todos los casos Her2 positivo el anticuerpo anti-Her2 trastuzumab.
6. No hubo una asociación estadísticamente significativa entre el fenotipo intrínseco y el tipo de cirugía realizada ni con la afectación ganglionar.
7. La mayor tasa de respuesta por exploración clínica fue en los tumores más agresivos (Her2, triple negativo y luminal B-Her2 positivo) y por RM en lesiones Her2 y triple negativas.
8. La RPC en la mama fue superior en las lesiones Her2 y triple negativas a diferencia de las lesiones luminales A y Her2 negativas, observándose en las luminal B-Her2 positivo una situación intermedia en términos de respuesta.
9. La no afectación axilar en el diagnóstico y la respuesta patológica axilar fue superior en las lesiones Her2 y triple negativas. Las lesiones luminal B-Her2 positivo mostraron una situación intermedia de respuesta.
10. La RPC en mama y en tejido ganglionar axilar ha sido superior en las lesiones con sobreexpresión o amplificación de Her2 y las triple negativas.

11. Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el fenotipo intrínseco clínico y el tipo histológico de la lesión residual, con una mayor tasa de lesión residual del CLI en los fenotipos luminales A y B-Her2 negativo.
12. A pesar de las diferencias observadas al comparar el fenotipo intrínseco de la BAG o BAV con el de la lesión residual, se ha observado una asociación estadísticamente significativa.
13. El fenotipo clínico que presenta peor evolución es el triple negativo, con peor supervivencia libre de enfermedad y global.
14. El análisis multivariado de supervivencia libre de recidiva y de supervivencia global ha demostrado que tan solo el grado de respuesta según la clasificación de Miller-Payne y el fenotipo intrínseco clínico son factores pronóstico independientes.
15. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre p53 con el tamaño clínico de la lesión mamaria ni con la valoración clínica ganglionar.
16. La mayor positividad de p53 se ha presentado en las lesiones triple negativas y en el casos de grado histológico alto. El carcinoma lobulillar infiltrante es el que ha presentado menor positividad de p53.
17. No hubo una asociación estadísticamente significativa entre el valor de p53 con la respuesta patológica en mama, ni con la respuesta ganglionar según la clasificación de Miller-Payne.

## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.
2. Clèries R, Esteban L, Borràs J, Marcos-Gragera R, Freitas A, Carulla M, et al. Time trends of cancer incidence and mortality in Catalonia during 1993–2007. *Clin Oncol Transl*. 2013;16(1):18–28.
3. Ribes J, Esteban L, Clèries R, Galceran J, Marcos-Gragera R, Gispert R, et al. Cancer incidence and mortality projections up to 2020 in Catalonia by means of Bayesian models. *Clin Transl Oncol*. 2013;16(8):714–24.
4. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Torac Dis*. 2013;5(Suppl 1):S2-8.
5. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim H a, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *The Breast*. 2014;23(3):209–20.
6. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2532–9.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100(1):57–70.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74.
9. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg*. 2003;237(4):474–82.
10. McPherson K, Steel C, Dixon J. Breast Cancer: Epidemiology, Risk Factors and Genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624–8.
11. O'Brien K, Cole S, Tse C, Perou C, Carey L, Foulkes W, et al. Intrinsic

- breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res.* 2010;16(24):6100–10.
12. Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer.* 2013;132(11):2619–29.
  13. Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R, Reeves G. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997;350(9084):1047–59.
  14. Colditz G, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(10):950–64.
  15. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360(9328):187–95.
  16. Marchbanks P a, Curtis KM, Mandel MG, Wilson HG, Jeng G, Folger SG, et al. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception.* 2012;85(4):342–50.
  17. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4188–98.
  18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288(3):321–33.
  19. Banks E, Beral V, Bull D, Reeves. G. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9392):419–27.

20. Pinkerton J V, Harvey JA, Pan K, Thompson JR, Ryan KA, Chines AA, et al. Breast Effects of Bazedoxifene-Conjugated Estrogens. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(5):959–68.
21. Zreik TG, Mazloom A, Chen Y, Vannucci M, Pinnix CC, Fulton S, et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta-analysis and review. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(1):13–26.
22. Lerner-Geva L, Liat L-G, Rabinovici J, Jaron R, Olmer L, Liraz O, et al. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(10):809–14.
23. Wu A, Yu M, Tseng C, Pike M. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2008;98(1):9–14.
24. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski RT, Pisano ED, et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women’s Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(18):1366–76.
25. Hartmann L, Sellers T, Frost M, Lingle W, Degnim A, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229–37.
26. Patterson JA, Scott M, Anderson N, Kirk SJ. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer. Analysis of 175 cases in Northern Ireland. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(10):1065–8.
27. Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, Santen RJ, Vierkant R a, Benetti LL, et al. Understanding the Premalignant Potential of Atypical Hyperplasia through Its Natural History: A Longitudinal Cohort Study. *Cancer Prev Res*. 2014;7(2):1–7.
28. Peres A, Becette V, Guinebretiere J, Cherel P, Barranger E. The lesions of flat epithelial atypia diagnosed on breast biopsy. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011;39(10):579–85.
29. Becker AK, Gordon PB, Harrison DA, Hassell PR, Hayes MM, van Niekerk D, et al. Flat ductal intraepithelial neoplasia 1A diagnosed at stereotactic core needle biopsy: is excisional biopsy indicated? *Am J*

- Roentgenol. 2013;200(3):682–8.
30. Portschy PR, Marmor S, Nzara R, Virnig BA, Tuttle TM. Trends in incidence and management of lobular carcinoma in situ: a population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(10):3240–6.
  31. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329–33.
  32. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812–22.
  33. Prentice RL, Caan B, Chlebowski R, Patterson R, Kuller L, Ockene J, et al. Low-fat dietary pattern risk of invasive breast cancer. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295(6):629–42.
  34. Farvid M, Cho E, Chen W, Eliassen A, Willett W. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2014;348(g3437):1–11.
  35. Shufelt C, Merz CNB, Yang Y, Kirschner J, Polk D, Stanczyk F, et al. Red versus white wine as a nutritional aromatase inhibitor in premenopausal women: a pilot study. *J Womens Health*. 2012;21(3):281–4.
  36. Ferguson LR, Schlothauer RC. The potential role of nutritional genomics tools in validating high health foods for cancer control: broccoli as example. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(1):126–46.
  37. Patel J, Patel K, Patel S, Shah F, Shukla S, Patel P. Recent candidate molecular markers: vitamin D signaling and apoptosis specific regulator of p53 (ASPP) in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(5):1727–35.
  38. Bolland M, Grey A, Gamble G, Reid I. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *AmJ Clin Nutr*. 2011;94(4):1144–9.
  39. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas a M, Baena-Cañada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast

- cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*. 2014;111(7):1454–62.
40. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(2):1234–45.
  41. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(2):301–8.
  42. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1016.
  43. Kobayashi LC, Janssen I, Richardson H, Lai AS, Spinelli JJ, Aronson KJ. Moderate-to-vigorous intensity physical activity across the life course and risk of pre- and post-menopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(3):851–61.
  44. Lynch B, Neilson H, Friedenreich C. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2011;186:13–42.
  45. van den Brandt P, Spiegelman D, Yaun S, Adami H, Beeson L, Folsom A, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;152(6):514–27.
  46. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006;296(2):193–201.
  47. Swerdlow A, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk S, Gilson D, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: A national cohort study. *J Clin Oncol*. 2012;30(22):2745–52.
  48. Gail M, Brinton L, Byar D, Corle D, Green S, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females

- who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1879–86.
49. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col N, Cuzick J, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2942–62.
  50. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1652–62.
  51. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(4):272–82.
  52. Barrett-Connor E, Mosca L. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125–37.
  53. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA.* 2006;295(23):2727–41.
  54. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res.* 2010;3(6):696–706.
  55. Goss P, Ingle J, Alés Martínez J, Cheung A, Chlebowski R, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2381–91.
  56. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PloS one.* 2009;4(11):e7695.
  57. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB,

- et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3308–14.
58. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde C, Seynaeve C, Hasenburger A, Rea D, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor–positive breast cancer. *JAMA*. 2012;307(6):590–7.
  59. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181–7.
  60. Foulkes William D, Grainge Matthew J, Rakha EA, Green ÆAR, Ellis IO. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117:199–204.
  61. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3063–9.
  62. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2(6):335–9; discussion 340.
  63. Singletary SE, Craig A, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer Staging System for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3628–36.
  64. Stephen B Edge, David R Byrd, Carolyn C Compton, April G Fritz, Frederick I Green AT. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7<sup>a</sup>. Stephen B Edge, David R Byrd, Carolyn C Compton, April G Fritz, Frederick I Greene andy T, editor. Vol. 304, *JAMA*. Springer; 2010. p. 1726.
  65. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2868–73.
  66. Boer M De. Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(7):653–63.

67. Weaver D, Ashikaga T, Krag D, Skelly J, Anderson S, Harlow S, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(5):412–21.
68. Schem C, Maass N, Bauerschlag DO, Carstensen MH, Löning T, Roder C, et al. One-step nucleic acid amplification-a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. *Virchows Arch*. 2009;454(2):203–10.
69. Snook KL, Layer GT, Jackson PA, Vries CS De, Shousha S, Sinnott HD, et al. Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Br J Surg*. 2011;98(4):527–35.
70. Galimberti V, Chifu C, Rodriguez Perez S, Veronesi P, Intra M, Botteri E, et al. Positive axillary sentinel lymph node: is axillary dissection always necessary? *The Breast*. 2011;20 Suppl 3(3):S96-8.
71. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson B a, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3006–14.
72. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjiminias D, Darzi A. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol*. 2006;59(5):454–9.
73. Lee AHS. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J Clin Pathol*. 2007;60(12):1333–41.
74. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957;11(3):359–77.
75. Eredita GD, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Factores de pronóstico en cáncer de mama : valor predictivo del Índice Pronóstico de Nottingham en pacientes con seguimiento a largo plazo , tratadas en una única institución. *Eur J Cancer*. 2001;1:401–6.
76. Ejlertsen B, Jensen M-B, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl*

- Cancer Inst. 2009;101(10):729–35.
77. Liu YL, Saraf A, Lee SM, Zhong X, Hibshoosh H, Kalinsky K, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(3):555–64.
  78. Goldhirsch A, Ingle J, Gelber R, Coates A, Thürlimann B, Senn H. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1319–29.
  79. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):203–9.
  80. Colzani E, Liljegren A, Johansson A, Adolfsson J, Hellborg H, Hall P, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol.* 2011;29(30):4014–21.
  81. Wolff A, Hammond M, Hicks D, Dowsett M, McShane L, Allison K, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997–4013.
  82. Molina R, Segui MA, Climent MA, Bellmunt J, Albanell J, Fernandez M, et al. P53 Oncoprotein As a Prognostic Indicator in Patients With Breast Cancer. *Anticancer Res.* 1998;18(1 B):507–11.
  83. Thor AD, Moore DH II, Edgerton SM, Kawasaki ES, Reihnsaus E, Lynch HT, et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84(11):845–55.
  84. Elledge RM, Allred DC. Prognostic and predictive value of p53 and p21 in breast cancer. In *Prognostic variables in node-negative and node-positive breast cancer.* *Breast Cancer Res Treat.* 1998;52(13–3):79–98.

85. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533–46.
86. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1504–13.
87. Alba E, Lluch A, Ribelles N, Anton-Torres A, Sanchez-Rovira P, Albanell J, et al. High Proliferation Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *The oncologist.* 2016;21(2):150–5.
88. Matsubara N, Mukai H, Masumoto M, Sasaki M, Naito Y, Fujii S, et al. Survival outcome and reduction rate of Ki-67 between pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with non-pCR. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(1):95–102.
89. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(8):472–84.
90. Sánchez-Sánchez L, Hernández Vázquez J, López Marure R. Papel de las cadherinas en la metástasis. *REB.* 2005;24(3):97–103.
91. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2814–23.
92. Vanharanta S, Massagué J. Origins of metastatic traits. *Cancer Cell.* 2013;24(4):410–21.
93. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of Digital Mammography Alone and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a Population-based Screening Program. *Radiology.* 2013;267(1):47–56.
94. Lobbes MBI, Lalji UC, Nelemans PJ, Houben I, Smidt ML, Heuts E, et al. The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI. *J Cancer.*

- 2015;6(2):144–50.
95. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296–316.
  96. Woolf DK, Padhani AR, Makris A. Magnetic Resonance Imaging, Digital Mammography, and Sonography: Tumor Characteristics and Tumor Biology in Primary Setting. *J Natl Cancer Inst Monograf*. 2015;2015(51):15–20.
  97. Wu L-M, Hu J-N, Gu H-Y, Hua J, Chen J, Xu J-R. Can diffusion-weighted MR imaging and contrast-enhanced MR imaging precisely evaluate and predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(1):17–28.
  98. Kuhl CK. Current Status of Breast MR Imaging. *Radiology*. 2007;244(3):672–91.
  99. Dorrius MD, de Vries EFJ, Slart RHA, Glaudemans AWJM. Breast cancer: a new imaging approach as an addition to existing guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(6):813–7.
  100. Hildebrandt MG, Gerke O, Baun C, Falch K, Hansen JA, Farahani ZA, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) in Suspected Recurrent Breast Cancer: A Prospective Comparative Study of Dual-Time-Point FDG-PET/CT, Contrast-Enhanced CT, and Bone Scintigraphy. *J Clin Oncol*. 2016;34(16):1889–97.
  101. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan R, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205–16.
  102. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2009;45(2):228–47.
  103. O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology*. 2016;280(2):576–

- 84.
104. Pisano E, Fajardo L, Caudry D, Sneige N, Frable W, Berg W, et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group. *Radiology*. 2001;219(3):785–92.
  105. Marti JL, Ayo D, Levine P, Hernandez O, Rescigno J, Axelrod DM. Nonimage-guided fine needle aspiration biopsy of palpable axillary lymph nodes in breast cancer patients. *Breast J*. 2012;18(1):3–7.
  106. Boughey JC, Ballman K V, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016;263(4):802–7.
  107. Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, Li C, Zhang Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(4):271–9.
  108. Carkaci S, Sherman CT, Ozkan E, Adrada BE, Wei W, Rohren EM, et al. (18)F-FDG PET/CT predicts survival in patients with inflammatory breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(12):1809–16.
  109. Sunil R Lakhani, Ian O ellis, Stuart J Schnitt, Puay Hoon Tan MJ van V. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4<sup>a</sup>. Sunil R Lakhani, Ian O ellis, Stuart J Schnitt, Puay Hoon Tan MJ van V, editor. Geneve. Switzerland: Published by the International Agency for research on cancer (IAEC); 2012.
  110. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci EEUU A*. 2001;98(19):10869–74.
  111. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees C a, et al.

- Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
112. Prat A, Fan C, Fernández A, Hoadley KA, Martinello R, Vidal M, et al. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy. *BMC Med*. 2015;18(13):303.
  113. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68.
  114. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, Ellis IO, Caldas C. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol*. 2007;8(8):R157.
  115. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Int. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2342–9.
  116. Esserman LJ, Berry DA, Cheang MCU, Yau C, Perou CM, Carey L, et al. Chemotherapy response and recurrence-free survival in Neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: Results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(3):1049–62.
  117. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736–47.
  118. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206–23.
  119. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M,

- Dellapasqua S, et al. A revised clinico-pathological surrogate definition of Luminal A intrinsic breast cancer subtype. *Breast Cancer Res.* 2014;16(3):R65.
120. Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I, van de Vijver MJ, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 70 years of age. *Ann Oncol.* 2009;21(4):717–22.
  121. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717–29.
  122. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005–14.
  123. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(1):13–22.
  124. Albanell J, González A, Ruiz-borrego M, Alba E, García-saenz JA, Corominas JM, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene recurrence score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(3):625–31.
  125. Muller BM, Brase JC, Haufe F, Weber KE, Budzies J, Petry C, et al. Comparison of the RNA-based EndoPredict multigene test between core biopsies and corresponding surgical breast cancer sections. *J Clin Pathol.* 2012;65(7):660–2.
  126. Prat A, Bianchini G, Thomas M, Belousov A, Cheang MCU, Koehler A, et al. Research-Based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2- Positive breast cancer in the NOAH Study. *Clin Cancer Res.* 2014;20(2):511–21.
  127. Wolmark N, Wang J, Mamounas EP, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results

- from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst.* 2001;15212(30):96–102.
128. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–72.
  129. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, Pusztai L, Kuerer HM, Mittendorf E a, et al. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(4):932–8.
  130. NCCN guideline 2-2016. Breast Cancer. 2016;
  131. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau S-W, Broglio K, Theriault RL, et al. Invasive Lobular Carcinoma Classic Type: Response to Primary Chemotherapy and Survival Outcomes. *J Clin Oncol.* 2005;23(1):41–8.
  132. Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2786–93.
  133. Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, Manikhas A, Bozhok A, Lluch A, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(10):856–63.
  134. Van Der Hage J, van de Velde CJH, Mieog JSD. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer ( Review ). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;18(2):1–63.
  135. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2672–85.
  136. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast

- cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019–27.
137. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(24 Pt 1):8715–21.
138. Ueno NT, Mamounas EP. Neoadjuvant nab-paclitaxel in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(3):427–40.
139. Von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: Phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2015–23.
140. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer Jr. CE, Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(4):310–20.
141. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab for Her2 negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(4):299–309.
142. Ohno S, Chow LWC, Sato N, Masuda N, Sasano H, Takahashi F, et al. Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluorouracil– epirubicin–cyclophosphamide (FEC) in early-stage breast cancer: exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuv. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):69–80.
143. Klintman M, Dowsett M. Early Surrogate Markers of Treatment Activity: Where Are We Now? *J Natl Cancer Inst Monograf.* 2015;2015(51):24–8.
144. Piccart-Gebhart M, Marion Procter PD, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in Her2-Positive breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1659–72.
145. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive

- breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673–84.
146. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anti-Cancer Drugs*. 2011;22(2):128–35.
  147. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmuüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO Trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3351–7.
  148. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Azambuja E, Procter M, Suter TM. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021–8.
  149. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25–32.
  150. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791–800.
  151. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278–84.
  152. Witzel I, Loibl S, von Minckwitz G, Eidtmann H, Fehm T, Khandan F, et al. Predictive value of HER2 serum levels in patients treated with lapatinib or trastuzumab -- a translational project in the neoadjuvant GeparQuinto

- trial. *Br J Cancer*. 2012;107(6):956–60.
153. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, De Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9816):633–40.
154. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1183–92.
155. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holmes E, Di Cosimo S, Swaby RF, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1137–46.
156. Criscitiello C, Azim HA, Agbor-tarh D, de Azambuja E, Piccart M, Baselga J, et al. Factors associated with surgical management following neoadjuvant therapy in patients with primary HER2-positive breast cancer: results from the NeoALTTO phase III trial. *Ann Oncol*. 2013;24(8):1980–5.
157. Loibl S, Majewski I, Guarneri V, Nekljudova V, Holmes E, Denkert C, et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer – pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1519–25.
158. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747–56.
159. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response

- rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13–21.
160. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414–22.
161. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Âik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of protocol B-17. *Cancer*. 1999;86(3):429–38.
162. Chen J, Feig B, Hsiang J, Butler J, Mehta R, Bahri S, et al. Impact of MRI-Evaluated Neoadjuvant Chemotherapy Response on Change of Surgical Recommendation in Breast Cancer. *Ann Surg*. 2009;249(3):448–54.
163. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, Shen KW. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: A meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(1):260–8.
164. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJTFD, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: Relevance of Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):660–6.
165. Jochelson MS, Lampen-Sachar K, Gibbons G, Dang C, Lake D, Morris EA, et al. Do MRI and Mammography Reliably Identify Candidates for Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1490–5.
166. Chen J-H, Bahri S, Mehta RS, Kuzucan A, Carpenter PM, Feig S a, et al. Evaluation of Response to Neoadjuvant Purpose Chemotherapy with 3,0-T MR Imaging. *Radiology*. 2011;261(3):735–43.
167. OMS. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Offset Pub. Geneva: WHO; 1979.
168. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2650–5.

169. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol. United States & Canadian Academy of Pathology*; 2015;28:1185–201.
170. Fan F. Evaluation and Reporting of Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Pathol Journal*. 2009;3:58–63.
171. Apple SK, Suthar F. How do we measure a residual tumor size in Histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? *The Breast*. 2006;15(3):370–6.
172. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1280–91.
173. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287–312.
174. Houssami N, MacAskill P, Von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3342–54.
175. Huober J, Von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: Overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(1):133–40.
176. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796–804.
177. Parinyanitikul N, Lei X, Chavez-Macgregor M, Liu S, Mittendorf EA, Litton

- JK, et al. Receptor status change from primary to residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and analysis of survival outcomes. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(2):153–60.
178. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Intern Med*. 2009;133(4):633–42.
179. Montagna E, Bagnardi V, Viale G, Rotmensz N, Sporchia A, Canello G, et al. Changes in PgR and Ki-67 in residual tumour and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;26(2):307–13.
180. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5533–40.
181. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathological primary tumor and axillary node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):460–9.
182. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2474–81.
183. Choi M, Park YH, Ahn JS, Im Y-H, Nam SJ, Cho SY, et al. Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: comparison of pathologic classification systems. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(3):475–89.
184. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: A determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995;180(3):297–306.
185. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E WN. Pathobiology of

- Preoperative Chemotherapy. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NASBP B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681–95.
186. Bear HD, Anderson S, Brown AM, Smith RE, Mamounas EP, Fisher B, et al. The Effect on Tumor Response of Adding Sequential Preoperative Docetaxel to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide: Preliminary Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4165–74.
  187. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast*. 2003;12(5):320–7.
  188. Smith BIC, Heys SD, Heys SD, Hutcheon AW, Hutcheon AW, Miller ID, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response With Docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1456–66.
  189. Halsted WS. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. 1894;20:497–555.
  190. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305(1):6–11.
  191. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989;320(13):822–8.
  192. Fisher B, Anderson S, Bryant J MG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH WN. 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(16):1233–41.
  193. Giuliano A, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-

- 8-401.
194. Wasif N, Ye X, Giuliano AE. Survey of ASCO members on management of sentinel node micrometastases in breast cancer: variation in treatment recommendations according to specialty. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2442–9.
  195. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer.* 2010;116(5):1184–91.
  196. NCCN guidelines 1-2010. *Breast Cancer.* 2010;
  197. Sanford RA, Lei X, Barcenas CH, Mittendorf EA, Caudle AS, Valero V, et al. Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1515–21.
  198. Mieog JSD, Van Der Hage JA, Van De Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg.* 2007;94(10):1189–200.
  199. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(6):335–43.
  200. Moran MS, Schmitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1507–15.
  201. NCCN guideline 1-2016. *Breast cancer.* 2016;
  202. Murphy JO, Moo T-A, King T a, Van Zee KJ, Villegas K a, Stempel M, et al. Radioactive seed localization compared to wire localization in breast-conserving surgery: initial 6-month experience. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(13):4121–7.
  203. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1375–91.

204. Clough KB, Acosta-Marín V, Nos C, Alran S, Rouanet P, Garbay J-R, et al. Rates of Neoadjuvant Chemotherapy and Oncoplastic Surgery for Breast Cancer Surgery: A French National Survey. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3504–11.
205. Tan MP. Is there an Ideal Breast Conservation Rate for the Treatment of Breast Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2825–31.
206. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1365–83.
207. NCCN guideline. 1-2015. Breast Cancer. 2015;
208. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf E a, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Factors Affecting Sentinel Lymph Node Identification Rate after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients Enrolled in ACOSOG Z1071. *Ann Surg Oncol*. 2015;261(3):547–52.
209. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–61.
210. Barrio A V., Mamtani A, Edelweiss M, Eaton A, Stempel M, Murray MP, et al. How Often Is Treatment Effect Identified in Axillary Nodes with a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3475–80.
211. Caudle AS, Kuerer HM. Targeting and limiting surgery for patients with node-positive breast cancer. *BMC Med*. 2015;13(1):149–58.
212. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;2045(13):1–10.
213. Boileau J-F, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study. *J Clin Oncol*.

- 2015;33(3):258–64.
214. Mamtani A, Barrio A V, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3467–74.
  215. Chehade H, Headon H, Kasem A, Mokbel K, London T, Princess T, et al. Refining the Performance of Sentinel Lymph Node Biopsy Post-neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Pathologically Proven Pre-treatment Node-positive Breast Cancer : An Update for Clinical Practice. *Anticancer Res*. 2016;36(4):1461–71.
  216. Pinero A, Gimenez J, Vidal-Sicart S, Intra M. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori*. 2010;96(1):17–23.
  217. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072–8.
  218. Plecha D, Bai S, Patterson H, Thompson C, Shenk R. Improving the Accuracy of Axillary Lymph Node Surgery in Breast Cancer with Ultrasound-Guided Wire Localization of Biopsy Proven Metastatic Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4241–6.
  219. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707–16.
  220. Whelan BTJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does Locoregional Radiation Therapy Improve Survival in Breast Cancer ? A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1220–9.
  221. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van Den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control

- and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-Year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3259–65.
222. Darby S, McGale P, Correa C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127–35.
223. Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Algara M. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(10):766–73.
224. Haffty BG, McCall LM, Ballman K V., McLaughlin S, Jagsi R, Ollila DW, et al. Patterns of Local-Regional Management Following Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Int J Oncol Phys Radiat*. 2016;94(3):493–502.
225. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303–10.
226. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):317–27.
227. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;34(4):314–20.
228. Group EBCTC. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9793):771–84.
229. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping

- at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805–16.
230. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson NE, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*. 2007;369(9574):1711–23.
231. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2014;372(5):436–46.
232. Regan MM, Pagani O, Walley B, Torrisi R, Perez EA, Francis P, et al. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: Who receives chemotherapy? *Ann Oncol*. 2008;19(7):1231–41.
233. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107–18.
234. Bernhard J, Luo W, Ribí K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): A combined analysis of two phase 3 randomised trials. *The Lancet*. 2015;16(7):848–58.
235. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255–70.
236. Loi S, Dafni U, Karlis D, Polydoropoulou V, Young BM, Willis S, et al. Effects of Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Levels on the Efficacy of Trastuzumab: A Secondary Analysis of the HERA Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1040–7.
237. Brown JR, DiGiovanna MP, Killelea B, Lannin DR, Rimm DL. Quantitative assessment Ki-67 score for prediction of response to neoadjuvant

- chemotherapy in breast cancer. *Lab Invest.* Nature Publishing Group; 2014;94(1):98–106.
238. Lips EH, Michaut M, Hoogstraat M, Mulder L, Besselink NJ, Koudijs MJ, et al. Next generation sequencing of triple negative breast cancer to find predictors for chemotherapy response. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):134–43.
239. Kuerer HM, Singletary SE, Buzdar AU, Ames FC, Valero V, Buchholz TA, et al. Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg.* 2002;182(2001):601–8.
240. Kaufmann M, Von minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: New perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007;18(12):1927–34.
241. Delpech Y, Coutant C, Hsu L, Barranger E, Iwamoto T, Barcenas CH, et al. Clinical benefit from neoadjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-positive invasive ductal and lobular carcinomas. *Br J Cancer.* 2013;108(2):285–91.
242. Petrelli F, Barni S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(2):227–35.
243. Loibl S, Volz C, Mau C, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(1):153–62.
244. Samorani D, Fogacci T, Panzini I, Frisoni G, Accardi FG, Ricci M, et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: A prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(1):64–70.
245. Nagayama A, Hayashida T, Jinno H, Takahashi M, Seki T, Matsumoto A, et al. Comparative Effectiveness of Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.*

- 2014;106(9):dju203.
246. Buzdar AU. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer--a review. *Cancer*. 2007;110(11):2394–407.
  247. Tan MC, Mushawah FA, Gao F, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, et al. Predictors of complete pathologic response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg*. 2009;198(4):520–5.
  248. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188–94.
  249. Buzdar AU, Theriault RL, Singletary SE, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(11):3412–7.
  250. Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4958–65.
  251. Leone JP, Leone J, Vallejo CT, Perez JE, Romero AO, Machiavelli MR, et al. Sixteen years follow-up results of a randomized phase II trial of neoadjuvant fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) compared with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) in stage III breast cancer: GOCS experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(2):313–23.
  252. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a random. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1317–25.
  253. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to

- preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5678–85.
254. van der Hage J, van der Velde C, Julien J, Hulin T-M, Vandervelden C, Duchateau L, et al. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19(22):4224–37.
255. Boughey JC, McCall LM, Ballman K V, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor Biology Correlates With Rates of Breast-Conserving Surgery and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Findings From the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg.* 2014;260(4):608–14.
256. Caudle AS, Kuerer HM. Breast conservation therapy after neoadjuvant chemotherapy: optimization of a multimodality approach. *J Surg Oncol.* 2014;110(1):32–6.
257. Boughey J, Peintinger F, Meric-Bernstam F, Perry AC, Hunt KK, Babiera G, et al. Impact of Preoperative Versus Postoperative Chemotherapy on the Extent and Number of Surgical Procedures in Patients Treated in Randomized Clinical Trials for Breast Cancer. *Ann Surg.* 2007;244(3):464–70.
258. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, Horowitz NR, Pusztai L, Chagpar AB, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Increases the Rate of Breast Conservation: Results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg.* 2015;220(6):1063–9.
259. Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, et al. Impact of Multifocal or Multicentric Disease on Surgery and Locoregional, Distant and Overall Survival of 6,134 Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1118–27.
260. von Minckwitz G, Blohmer J-U, Raab G, Löhner A, Gerber B, Heinrich G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol.* 2005;16(1):56–63.

261. Diguisto C, Ouldamer L, Arbion F, Vildé A, Body G. MRI Evaluation of Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy : Influence of Patient , Tumor and Chemotherapy Characteristics on the Correlation with Pathological Response. *Anticancer Res.* 2015;35(1):581–5.
262. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, Ashley S, Walsh G, Smith IE. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer.* 2006;94(3):358–62.
263. Yang TJ, Morrow M, Modi S, Zhang Z, Krause K, Siu C, et al. The Effect of Molecular Subtype and Residual Disease on Locoregional Recurrence in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Postmastectomy Radiation. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):S495-501.
264. NCCN guideline 1-2012. *Breast Cancer.* 2012;
265. Jiménez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, et al. Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34(4):230–5.
266. Mougalian SS, Hernandez M, Lei X, Lynch S, Kuerer HM, Symmans WF, et al. Ten-Year Outcomes of Patients With Breast Cancer With Cytologically Confirmed Axillary Lymph Node Metastases and Pathologic Complete Response After Primary Systemic Chemotherapy. *JAMA oncology.* 2016;2(4):508–16.
267. Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, et al. Pathologic Complete Response As a Potential Surrogate for the Clinical Outcome in Patients With Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy: A Meta-Regression of 29 Randomized Prospective Studies. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3883–91.
268. Romero A, Garcia-Saenz JA, Fuentes-Ferrer M, Lopez Garcia-Asenjo JA, Furio V, Roman JM, et al. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2013;24(3):655–61.
269. Gonzalez-Angulo AM, Iwamoto T, Liu S, Chen H, Do K-A, Hortobagyi GN,

- et al. Gene expression, molecular class changes and pathway analysis after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):1109–19.
270. Dawood S, Gonzalez-angulo AM. Biomarker discordance pre and post neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer biomarkers.* 2013;12(6):241–50.
271. Matsubara N, Mukai H, Fujii S, Wada N. Different prognostic significance of Ki-67 change between pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in various subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(1):203–12.
272. Radosa JC, Eaton A, Stempel M, Khander A, Liedtke C, Solomayer E-F, et al. Evaluation of Local and Distant Recurrence Patterns in Patients with Triple-Negative Breast Cancer According to Age. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(3):698–704.
273. Kern P, Von Minckwitz G, Puetter C, Pavlidou S, Flach A, Kimmig R, et al. Prognostic impact of residual disease after neoadjuvant chemotherapy in 648 patients with triple-negative breast cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(10):5479–84.
274. Bonnefoi HR, Piccart M, Bogaerts J, Mauriac L, Fumoleau P, Brain E, et al. Phase III trial (EORTC 10994/BIG 1-00) assessing the value of p53 using a functional assay to predict sensitivity to a taxane versus non taxane primary chemotherapy in breast cancer: final analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):527–39.
275. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, MacGrogan G, Fumoleau P, Brain E, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1128–36.
276. Chen M-B, Zhu Y-Q, Xu J-Y, Wang L-Q, Liu C-Y, Ji Z-Y, et al. Value of TP53 Status for Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: a meta-analysis. *PloS one.* 2012;7(6):e39655.
277. Kim T, Han W, Kim MK, Lee JW, Kim J, Ahn SK, et al. Predictive

- significance of p53, Ki-67, and Bcl-2 expression for pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer*. 2015;18(1):16–21.
278. Kim JY, Park K, Jung HH, Lee E, Cho EY, Lee KH, et al. Association between mutation and expression of TP53 as a potential prognostic marker of triple-negative breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2016;48(4):1338–50.



## **ANEXOS**



## ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BAG	Biopsia con aguja gruesa
BAV	Biopsia asistida por vacío
BRCA1	Gen supresor tumoral del cromosoma 17
BRCA2	Gen supresor tumoral del cromosoma 13
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
C-AP	Complejo areola-pezón
CDI	Carcinoma ductal infiltrante
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CIE	Cuadrante ínfero-externo de la mama
CIInt	Cuadrante ínfero-interno de la mama
CISH	Hibridación cromogénica in situ
CLI	Carcinoma lobulillar infiltrante
CLIS	Carcinoma lobulillar in situ
CM	Cáncer de mama
CMF	Ciclofosfamida, metotrexate, fluoracilo
CSE	Cuadrante supero-externo de la mama
CSI	Cuadrante supero-interno de la mama
CTA	Células tumorales aisladas
CTD	Células tumorales diseminadas
CUFM	Comité. Unidad Funcional Patología Mamaria. Hospital del Mar.
EEC	Estabilidad clínica
EER	Enfermedad estable (categoría RECIST)
FAC	Fluoracilo, adriamicina, ciclofosfamida
FEC	Fluoracilo, epirubicina, ciclofosfamida
FDA	Administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos
FDG	18 fluorodesoxiglucosa
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FISH	Hibridación in situ con fluorescencia
GC	Ganglio centinela
GH	Grado histológico
Her2	Receptor2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HT	Hormonoterapia
IA	Inhibidores de la aromatasa
IHQ	Inmunohistoquímica
ILV	Invasión linfovascular
IPN	Índice pronóstico de Nottingham
Ki-67	Anticuerpo clon 67 contra la proteína proliferante Kiel del gen MKI-67
LHRH	Hormona luteínica liberadora de gonadotropinas
M1	Metástasis a distancia
MKI-67	Gen marcador de proliferación.(Identificado con anticuerpo monoclonal Ki67)
MUGA	Multi Unit Gated Analysis
MX	Mamografía
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast Project
OMS	Organización Mundial de la Salud
OSNA	One Step Nucleic Acid Amplification
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PERCIST	Guía de valoración de respuesta al tratamiento por PET
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIK3CA	Gen que codifica la proteína fosfaditil-inositol 3-quinasa
PROGC	Progresión clínica con quimioterapia neoadyuvante
PROGR	Progresión radiológica (categoría RECIST)
PTEN	Gen de supresión tumoral celular. Fosfaditil-inositol trifosfato 3-fosfatasa
p53	Gen y proteína p53
QTA	Quimioterapia adyuvante
QTN	Quimioterapia neoadyuvante
RE	Receptor de estrógeno
RCC	Respuesta clínica completa
RCP	Respuesta clínica parcial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RH	Receptores hormonales

RM	Resonancia magnética
RP	Receptor de progesterona
RPC	Respuesta patológica completa
RPN	Ausencia de respuesta patológica
RPP	Respuesta patológica parcial
RR	Riesgo relativo
RRC	Respuesta radiológica completa (categoría RECIST)
RRP	Respuesta radiológica parcial (categoría RECIST)
RT	Radioterapia
SERM	Modulador selectivo del receptor de estrógeno
SG	Supervivencia global
SISH	Hibridación in situ con plata mejorada
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SO	Supresión de la función ovárica
TAC	Taxano (docetaxel), antraciclina (doxorrubicina), ciclofosfamida
TC	Tomografía computarizada
TNM	Sistema de estadificación para cáncer. UICC, AJCC
UCE	Unión de cuadrantes externos de la mama
UCInf	Unión de cuadrantes inferiores de la mama
UCInt	Unión de cuadrantes internos de la mama
UCS	Unión de cuadrantes superiores de la mama
UICC	Union for International Cancer Control
UFM	Unidad Funcional Patología Mamaria. Hospital del Mar



## ÍNDICE DE TABLAS

- I. Categorías del Sistema BI-RADS. 5ª ed. 2013.
- II. Clasificación de los tumores epiteliales de mama según la OMS. 4ª ed. 2012.
- III. Clasificación patológica subrogada de subtipos intrínsecos. Consenso St. Gallen 2013.
- IV. Tipos moleculares. Consenso St. Gallen 2015.
- V. Variables que constan en la historia clínica.
- VI. Clasificación TNM. 7ª ed. 2010.
- VII. Seguimiento de las pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante.
- VIII. Principales características clínico-patológicas en el diagnóstico.
- IX. Localización de la lesión mamaria.
- X. Clasificación por estadios según la exploración clínica y la clasificación TNM.
- XI. Correlación entre el fenotipo intrínseco clínico con los factores clínico-patológicos tradicionales pre-tratamiento.
- XII. Correlación entre el fenotipo intrínseco clínico y el tratamiento recibido.
- XIII. Tipo de cirugía mamaria realizada.
- XIV. Correlación entre el fenotipo intrínseco clínico con la respuesta al tratamiento.
- XV. Correlación entre el fenotipo intrínseco clínico y la respuesta patológica. Clasificación Miller-Payne.
- XVI. Análisis multivariado de supervivencia libre de recidiva.
- XVII. Análisis multivariado de supervivencia global.
- XVIII. A – Correlación entre p53, el fenotipo intrínseco clínico y las variables clínico-patológicas.  
B – Correlación entre p53, el fenotipo intrínseco clínico y las variables clínico-patológicas.



## ÍNDICE DE FIGURAS

1. Incidencia y mortalidad por cáncer de mama en Europa
2. Incidencia y mortalidad por cáncer de mama en España
3. Predicción de incidencia y mortalidad en Cataluña hasta el año 2020
4. Imagen patológica de NST (Carcinoma ductal infiltrante)
5. Imagen ecográfica de ganglio axilar sospechoso con marcador de carbono
6. Pacientes incluidas en el estudio
7. Edad de las pacientes del estudio en el diagnóstico
8. Tamaño inicial de la lesión mamaria por exploración clínica
9. Imagen mamográfica. BIRADS-5
10. Imagen mamográfica. BIRADS-5
11. Imagen ecográfica mamaria. BIRADS-5
12. Imagen ecográfica ganglionar. BIRADS-5
13. Imagen por resonancia magnética. BIRADS-5
14. Imagen por resonancia magnética. Conglomerado ganglionar. BIRADS-5
15. Tipos de quimioterapia neoadyuvante recibida
16. Macrometástasis ganglionar axilar
17. Respuesta parcial en la mama por resonancia magnética
18. Respuesta completa en mama y axila por resonancia magnética
19. Respuesta patológica en mama según el fenotipo intrínseco clínico y la clasificación Miller-Payne.
20. Respuesta patológica global en mama según la clasificación Miller-Payne
21. Respuesta patológica axilar según el fenotipo intrínseco clínico y la clasificación Miller-Payne
22. Respuesta patológica axilar global según la clasificación Miller-Payne
23. Diferencias entre el fenotipo intrínseco clínico inicial y el de la pieza quirúrgica
24. Respuesta patológica en la mama Grado 1 según Miller-Payne
25. Respuesta patológica en la mama Grado 2 según Miller-Payne
26. Respuesta patológica en la mama Grado 3 según Miller-Payne
27. Respuesta patológica en la mama Grado 4 según Miller-Payne

28. Respuesta patológica en la mama Grado 5 según Miller-Payne
29. Curva de supervivencia libre de recidiva para los fenotipos intrínsecos clínicos
30. Curva de supervivencia global para los fenotipos intrínsecos clínicos

