

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA HUMANA, HISTOLOGÍA HUMANA,
ANATOMÍA PATOLÓGICA Y EDUCACIÓN FÍSICO DEPORTIVA.

ESTUDIO DE FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS PREDICTIVOS DE RESPUESTA PATOLÓGICA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y SU VALOR PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE MAMA

Tesis Doctoral

Autor

Ana Isabel Lavado Fernández

Directores

Luis Vicioso

Martina Álvarez

Nuria Ribelles

Málaga, Enero de 2017





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Ana Isabel Lavado Fernández

 <http://orcid.org/0000-0001-9311-4370>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA HUMANA, HISTOLOGÍA HUMANA,
ANATOMÍA PATOLÓGICA Y EDUCACIÓN FÍSICO DEPORTIVA

Prof. Dr. Luis Vicioso Recio, Profesor Titular del Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica y Educación Físico Deportiva de la Facultad de Medicina de Málaga y Jefe de Sección de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

Dra. Martina Álvarez Pérez, Profesora Asociada del Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica y Educación Físico Deportiva de la Facultad de Medicina de Málaga.

Dra. Nuria Ribelles, facultativo especialista del Área de Oncología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

Certifican que D^a Ana Isabel Lavado Fernández ha realizado personalmente y bajo nuestra dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral titulada:

Estudio de factores anatomopatológicos predictivos de respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante y su valor pronóstico en el cáncer de mama

Revisado el presente trabajo, estimamos que puede ser presentado al tribunal que ha de juzgarlo, y autorizamos la presentación de esta Tesis Doctoral en la Universidad de Málaga.

En Málaga, 11 de enero de 2017

Prof. Dr. Luis Vicioso Recio

Dra. Martina Álvarez Pérez

Dra. Nuria Ribelles



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A mis padres



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

"Vita brevis, ars longa, occasio praeceps, experimentum periculosum, iudicium difficile."

"La vida es breve, el arte, largo; la ocasión, fugaz; la experiencia, engañosa; el juicio, difícil."

Hipócrates



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Agradecimientos

A mis directores de tesis: Dr. Luis Vicioso, Dra. Martina Álvarez y Dra. Nuria Ribelles, por la oportunidad que me han dado para realizar este trabajo.

A todo el equipo de Anatomía Patológica del hospital Virgen de la Victoria de Málaga, por facilitarme el trabajo día a día y por ello, poder redactar este trabajo científico.

A la Dra. Elena Gallego, por toda la ayuda prestada.

A la Dra. Isabel Hierro, por ser guía y compañera.

A las Dres. Isabel Arranz, Lidia Pérez, María Victoria Ortega, Ana Isabel García Salguero, Isabel García Muñoz y Daniel Prieto, por su colaboración.

A los Dres. Alfredo Blanes, Alfredo Matilla, Ignacio De Gor, Blanca Cabra y Cristina González: por su sabiduría.

A la Dra. Susana Domínguez y a su familia, por su gentil atención.

Al servicio de Oncología del hospital Virgen de la Victoria de Málaga, en especial a los Dres. Begoña Jiménez y Emilio Alba, por su contribución y orientación.

A la Universidad de Málaga, en especial a María José Lozano y Belén de la Torre, por su trabajo prestado y asistencia desinteresada.

Al departamento de IBIMA y de Biobanco, en especial a Carmen Ventura y Vanesa de Luque, por su cooperación.

A los compañeros del hospital Vinalopó y Torrevieja y del hospital general de Elche, por su acogida, en especial a Antonio Martínez Lorente por su respaldo y también a José Luis Torrijos, Andreu Nogales y Víctor Barberá Juan, por su refuerzo positivo y por su apoyo desinteresado.

A todos los maestros que han dejado huella a lo largo de mi vida de estudiante.

A mis compañeros residentes y patólogos, por su consuelo.

A mis amigos, por los buenos momentos vividos.

A Álvaro, por su comprensión y amparo.

A mi familia y en especial a mis padres: Ana Fernández y Manuel Lavado, por sus valores y porque esta tesis es también suya.

Agradezco a Francisca Fernández, José María Centelles, Mari Nieves Urdiales, Juan Fernández, Juana Fernández, Andrés Molina, Candelaria Fernández y Andrés Fernández todo el respaldo que me han proporcionado constantemente.

A mi ahijado Fran, por su felicidad.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

INTRODUCCIÓN	1
1.1 Epidemiología	1
1.1.1 Tasas de Incidencia mundial.....	1
1.1.2 Tasas de mortalidad mundial.....	2
1.1.3 Tasas de supervivencia mundial	2
1.1.4 A nivel Europeo	3
1.1.5 A nivel nacional	3
1.2 Papel de la quimioterapia neoadyuvante (QTN) en el cáncer de mama	7
1.2.1 Quimioterapia neoadyuvante y su evolución.....	8
1.2.2 Recomendaciones para el uso de la QTN y sus ventajas.....	9
1.2.3 Protocolo para el tratamiento sistémico	10
1.3 Respuesta clínica a la QTN y disociación anatomoclínica	11
1.3.1 Respuesta radiológica	11
1.3.2 Respuesta histológica del tumor a la QTN	12
1.3.2.1 Cambios en el parénquima normal	13
1.3.2.2 Los ganglios linfáticos en la QTN	14
1.3.3 El cambio post-quimioterapia de los marcadores	14
1.3.4 Evaluación de la respuesta predictiva anatomopatológica a la QTN	16
1.4 Sistemas de gradación histológica postneoadyuvancia	16
1.4.1 Sistema de Chevallier et al ⁴⁹ (1993).....	17
1.4.2 Sistema de Sataloff et al ⁵⁰ (1995)	17
1.4.3 Sistema National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)-B-18 de Fisher et al ^{51,52} (1997).....	18
1.4.4 Sistema de Honkoop et al ⁵³ (1998)	19
1.4.5 Sistema de Kuerer et al ⁵⁴ (1999).....	19
1.4.6 Sistema de Miller y Payne (2003) ⁵⁵	19
1.4.7 Sistema “y” TNM AJCC (2002-2017) (6ª, 7ª, 8ª edición*) ^{56, 57}	21
1.4.8 Sistema Residual Disease in Breast and Nodes (RDBN), Chollet (2003, 2008) ^{59, 60}	25
1.4.9 Índice pronóstico M. D. Anderson Prognostic Index (MDAPI) (2005) ⁶¹	25
1.4.10 Sistema de Rouzier et al ⁴⁸ (2005)	26
1.4.11 Sistema Japanese Breast Cancer Society (JBCS). Kurosumi et al ^{62,63} (2007)	26
1.4.12 Sistema de Pinder et al ⁶⁴ (2007)	27
1.4.13 Sistema pretreatment Clinical and post-treatment Pathologic Stage + Estrogen receptor status / tumor Grade (CPS+EG score), Jeruss et al ^{65,66} (2008).....	27
1.4.14 Sistema Residual Breast Cancer Burden (RCB) Symmans et al ⁶⁷ (2013)	28
1.4.15 Sistema Tumor Response Ratio (TRR) (2014) ⁶⁹	29
1.5 Factores pronósticos y predictivos de respuesta a neoadyuvancia	31
1.5.1 Factores pronósticos clínicos.....	31
1.5.1.1 La edad y estado menopáusico	31
1.5.1.2 El tamaño tumoral.....	32
1.5.2 Factores pronósticos anatomopatológicos.....	32
1.5.2.1 Tipo histológico	32
1.5.2.2 Grado histológico (Bloom-Richardson).....	33
1.5.2.3 Marcadores inmunohistoquímicos	34
1.5.2.3.1 Receptores hormonales.....	34
1.5.2.3.2 HER2	35
1.5.2.3.3 Ki67	35
1.5.2.4 Respuesta según inmunofenotipado	36
1.5.4.5 Respuesta completa a la quimioterapia	39
HIPÓTESIS, PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	41
2.1 HIPÓTESIS Y PLANTEAMIENTO	41

2.2 OBJETIVOS.....	43
MATERIAL Y MÉTODO.....	45
3.1 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes.....	45
3.2 Estudio histológico de la BAG previa.....	46
3.3 Estudio histológico de la pieza postquimioterapia.....	47
3.4 Estudio inmunohistoquímico.....	50
3.5 Valoración de receptores de estrógenos y progesterona.....	51
3.6 Estado de HER2	51
3.7 Evaluación de Ki67.....	52
3.8 Estudio con la firma de expresión génica Prosigna™	52
3.9 Variables analizadas.....	54
3. 10 Comparación de marcadores pre y post-tratamiento	56
3. 11 Estudio estadístico y análisis de los datos	56
RESULTADOS	57
4.1 Características de la población de estudio	57
4.1.1 Estudio pre-QTN	58
4.1.1.1 Edad.....	58
4.1.1.2 Estado reproductor.....	58
4.1.1.3 Tamaño tumoral	58
4.1.1.4 Tipo histológico	59
4.1.1.5 Grado histológico	59
4.1.1.6 Receptores hormonales	59
4.1.1.7 HER2	60
4.1.1.8 Ki67	60
4.1.1.9.1 Subtipo intrínseco (fenotipo subrogado inmunohistoquímicamente)	61
4.1.1.9.2 Subtipo intrínseco molecular determinado por PROSIGNA	62
4.1.2 Estudio tras QTN.....	64
4.1.2.1 Receptores hormonales post-QTN	64
4.1.2.2 HER2 post-QTN	64
4.1.2.3 Ki67 post-QTN	65
4.1.2.4 Sistemas de RCB y MyP	65
4.2 Estadística analítica de factores relacionados con respuesta a quimioterapia.....	68
4.2.1 Sistema RCB.....	68
4.2.1.1 Relación con la edad de la paciente	68
4.2.1.2 Relación con el estado reproductor	68
4.2.1.3 Relación con el tamaño tumoral radiológico.....	68
4.2.1.4 Relación con el tipo histológico tumoral en la BAG previa	69
4.2.1.5 Relación con el grado histológico tumoral en la BAG previa	69
4.2.1.6 Relación con la inmunoeexpresión de los RRHH (RE y RP) pre-tratamiento	70
4.2.1.7 Relación con el valor de HER2 pre-tratamiento	70
4.2.1.8 Relación con el valor del índice con Ki67 pre-tratamiento.....	70
4.2.1.9.1 Relación con el subtipo molecular subrogado inmunohistoquímico	71
4.2.1.9.2 Relación con el subtipo molecular determinado por Prosigna	71
4.2.2 Sistema MyP	72
4.2.2.1 Relación con la edad de la paciente	72
4.2.2.2 Relación con el estado reproductor	72
4.2.2.3 Relación con el tamaño tumoral radiológico.....	72
4.2.2.4 Relación con el tipo histológico tumoral en la BAG previa.....	73

4.2.2.5 Relación con el grado histológico tumoral en la BAG previa	73
4.2.2.6 Relación con la inmunexpresión de los RRHH (RE y RP) pre-tratamiento	73
4.2.2.7 Relación con el valor de HER2 pre-tratamiento	74
4.2.2.8 Relación con el valor del índice con Ki67 pre-tratamiento.....	74
4.2.2.9.1 Relación con el subtipo molecular subrogado inmunohistoquímico	75
4.2.2.9.2 Relación con el subtipo molecular determinado por Prosigna	75
4.3 Estudio de supervivencia	76
4.3.1 Supervivencia global.....	76
4.3.2 Relación entre supervivencia y la edad de la paciente	77
4.3.3 Relación entre supervivencia y el estado reproductor	78
4.3.4 Relación entre supervivencia y el tamaño tumoral radiológico	79
4.3.5 Relación entre supervivencia y el grado histológico de la biopsia previa.....	80
4.3.6 Relación entre supervivencia y la inmunexpresión de los Receptores Hormonales	81
4.3.7 Relación entre supervivencia y el valor de HER2.....	82
4.3.8 Relación entre supervivencia y el valor del Ki67 (<14 % vs >14 % y <20 % vs >20%)	83
4.3.9.1 Relación entre supervivencia y la determinación de los subtipos intrínsecos subrogados inmunohistoquímicamente	85
4.3.9.2 Relación entre supervivencia y los subtipos moleculares determinados por PROSIGNA.....	86
4.3.10 Relación entre supervivencia y categorías (sistema Miller y Payne)	89
4.3.11 Relación entre supervivencia y carga tumoral (sistema RCB).....	90
4.3.12 Relación entre la supervivencia y los marcadores post-QTN.....	91
4.3.12.1 Relación entre la supervivencia y los RRHH post-QTN	91
4.3.12.2 Relación entre la supervivencia y el HER2 post-QTN.....	92
4.3.12.3 Relación entre la supervivencia y el Ki67 post-QTN	92
4.4 Estudio comparativo de marcadores inmunohistoquímicos pre y post-tratamiento.....	94
DISCUSIÓN	95
CONCLUSIONES	107
BIBLIOGRAFÍA	109
ÍNDICE DE FIGURAS	125
ÍNDICE DE TABLAS	129



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

LISTADO DE ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

CPS+EG: Pretreatment Clinical and Post-treatment Pathologic Stage + Estrogen Receptor Status / Tumor Grade

CK: Citoqueratinas

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

FDA: Food and Drugs Administration

FISH: Fluorescence In Situ Hybridation

GEICAM: Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama

HER2: Receptor 2 de Factor De Crecimiento Epidérmico Humano

IARC: International Agency for Research on Cancer

IHQ: Inmunohistoquímica

JBCS: Japanese Breast Cancer Society

MDAPI: M. D. Anderson Prognostic Index

MyP: Miller y Payne

NSABP: Proyecto Nacional de Cirugía de Mama e Intestino

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAM: Prediction Analisis of Microarray

PCNA: Antígeno Nuclear de Células en Proliferación

pCR: Respuesta Completa Patológica

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

QTN: Quimioterapia Neoadyuvante

RE: Receptores de Estrógenos

RCB: Residual Breast Cancer Burden

RDBN: Sistema Residual Disease in Breast and Nodes

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumor

RRHH: Receptores Hormonales

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RP: Receptores de Progesterona

RPM: Reconstrucción

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

TN: Triple Negativo

TNM: Tumor Node Metastasis Staging System

TRR: Tumor Response Ratio, 2014



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

1.1.1 Tasas de Incidencia mundial

El cáncer de mama es, a nivel mundial, la segunda causa más frecuente de cáncer (11,9% de todos los tumores) y es la neoplasia más común en el sexo femenino, suponiendo la mayoría de los diagnósticos tumorales.¹ Se ha estimado que existen 1.670.000 casos nuevos diagnosticados en mujeres de todo el mundo en 2012 y que conlleva, substancialmente, una incidencia más alta que cualquier otro tipo de cáncer (correspondiendo a una tasa de 43 casos nuevos por 100.000 habitantes).^{2,3,4} Representa el 25 % (1/4) de todos los tumores invasores diagnosticados en mujeres (excluyendo los tumores cutáneos que no son melanomas).^{3,4,5}

Ha habido un aumento tanto en número de casos como en tasa de incidencia (1.152.000 casos y tasa de incidencia de 40,4/100.000 en 2002, frente a 1.384.000 casos y tasa de incidencia de 42,3/100.000 en 2008). Se ha pronosticado que la incidencia internacional de cáncer de mama en mujeres alcanzará aproximadamente los 3,2 millones de casos nuevos por año en 2050.^{3,4}

La tasa de incidencia varía por cuadruplicado al comparar regiones de todo el mundo con cifras que oscilan desde el 27 por 100.000 en África Central y el este de Asia,

a 96 por 100.000 en Europa Occidental⁶. Sin embargo, la incidencia del cáncer de mama de las regiones menos desarrolladas es ligeramente mayor (883.000) que en las regiones más desarrolladas (794.000 casos).⁶

Actualmente es el cáncer con la tasa de incidencia más alta en la mayoría de regiones del mundo, excepto en algunos países del este y noreste de África, así como en zonas de América Central y del Sur y del sureste de Asia (sobre todo India), donde el cáncer cervical es el más común; mientras que la incidencia del cáncer de mama es menor que la incidencia del cáncer de pulmón en pocos países incluyendo China y Vietnam.⁷

1.1.2 Tasas de mortalidad mundial

A nivel global, el cáncer de mama sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, con aproximadamente 8,2 millones de muertes relacionadas con tumores en el año 2012 de acuerdo con los datos proporcionados por la OMS; se encuentra entre los tumores responsables del mayor número de fallecimientos (521.000 muertes).⁸

El cáncer de mama se clasifica como la segunda causa de muerte del total de las causadas por cáncer, teniendo en cuenta ambos sexos (11,9%)^{3,4} y también actualmente es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, aunque su tasa de fatalidad es relativamente baja (12,9 por 100.000), suponiendo menos de un tercio del total.^{3,4}

El rango de oscilación en tasas de mortalidad entre las distintas regiones del mundo es menor que en tasas de incidencia. Sin embargo, las tasas de regiones menos desarrolladas varían desde el 6 por 100.000 en el Este Asiático al 20 por 100.000 en el Oeste de África.⁵

1.1.3 Tasas de supervivencia mundial

El cáncer de mama es el que presenta con ventaja la mayor prevalencia a 5 años (19,2%)⁸ en 2012, con 3 millones de supervivientes diagnosticados, incluso cuando los resultados son combinados y se tienen en cuenta ambos sexos.

Hay que tener presente, a la hora de comparar la supervivencia a nivel internacional, la variación de factores como el periodo de tiempo considerado, el tamaño poblacional, la calidad de los datos, el método estadístico; aun así, está claro que existen diferencias considerables en el pronóstico del cáncer de mama entre los diferentes

países. En los más desarrollados, la supervivencia tiende a ser mayor que en los menos desarrollados.⁸

1.1.4 A nivel Europeo

En Europa supone alrededor del 30 % de todos los tumores diagnosticados (en 2012 hubo 464.000 casos). Junto con el cáncer de próstata, el cáncer de mama domina el patrón de incidencia Europeo y es una de las tres localizaciones de tumor más frecuentes, representando la mitad de los casos con prevalencia a 5 años. Fue responsable de 131.000 muertes oncológicas en Europa según las últimas estimaciones (incidencia: 28,8% y mortalidad: 18,8%).⁹ Es el tercer cáncer más mortal en mujeres en 2012 (detrás de pulmón y colon).

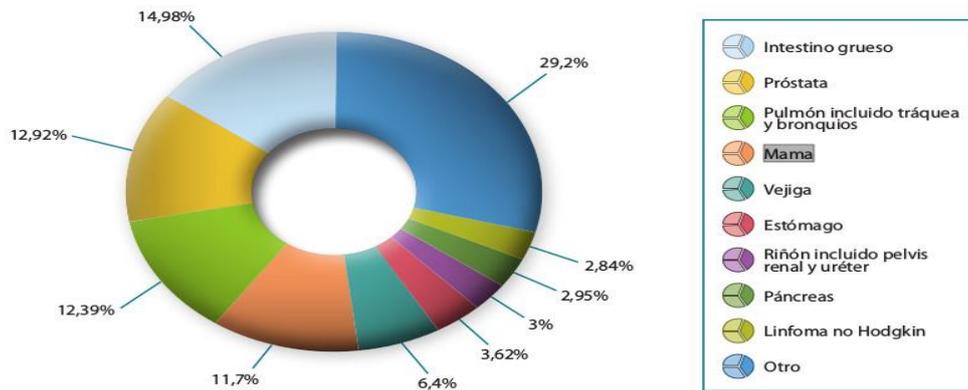
En combinación, los cánceres de mama, colo-rectal, próstata y pulmón representan casi la mitad de la toda la carga tumoral en Europa y el cáncer de mama lidera por su frecuencia en mujeres.¹⁰

1.1.5 A nivel nacional

En España se observan cifras similares (30% de casos diagnosticados y 16 % de muertes oncológicas), estimándose en el año 2012 más de 25.000 casos nuevos y más de 6.000 muertes por cáncer de mama.¹¹

El cáncer de mama es uno de los más frecuentemente diagnosticados para la población general en España en el año 2012 (25.215 casos nuevos), ocupando el cuarto lugar de frecuencia, tras el cáncer de colon (32.240 casos nuevos), el cáncer de próstata (27.853 casos nuevos) y el de pulmón (26.715 casos nuevos) (fig. 1). Es la localización tumoral más frecuente en mujeres.⁸

Figura 3- Incidencia de tumores en España en el año 2012. (Porcentajes).



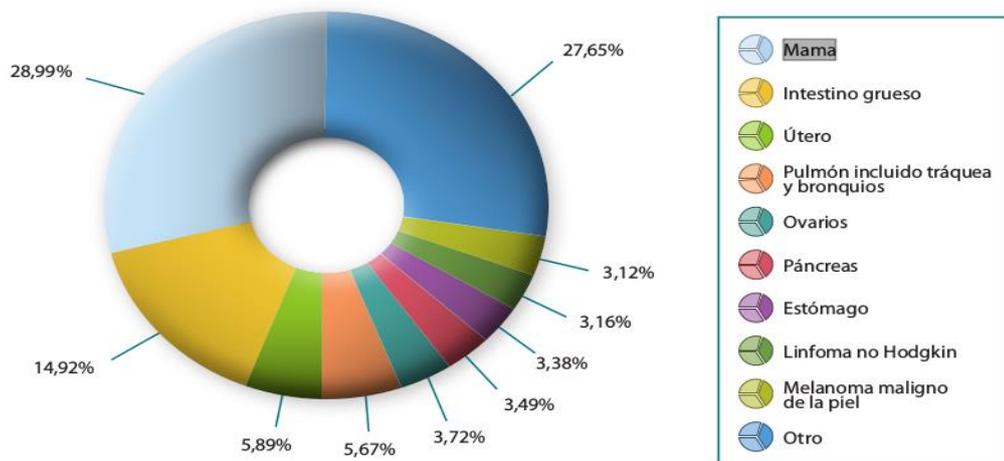
Las estimaciones fueron proporcionadas por IARC a través del proyecto EUCAN.

Figura 1: Incidencia de tumores en España en ambos sexos en el año 2012 (en porcentaje) tomado de Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016.

Teniendo en cuenta la incidencia y la mortalidad del cáncer en ambos sexos, el cáncer de mama supone el 11,7% y 5,9% del total, respectivamente (fig. 1) y es el que tiene una prevalencia a 5 años más alta, con respecto a los demás tumores (17,9%).

En mujeres, el tumor más frecuentemente diagnosticado en España en 2012 fue el cáncer de mama (25.215 casos nuevos)⁸ y presentó la mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años (29%, 15,5% y 40,8%, respectivamente) (fig. 2).⁸

Figura 5.- Incidencia de tumores en mujeres España en el año 2012. (Porcentajes).



Los datos de incidencia fueron proporcionados por IARC a través del proyecto EUCAN.

Figura 2: Incidencia de tumores en mujeres en España en el año 2012 (en porcentaje) tomado de Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016.

La mortalidad del cáncer de mama en 2012 fue de 6.075 pacientes y su prevalencia a los 5 años fue de 104.210⁸ (fig. 3).

Figura 8.- Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2012 (población general).

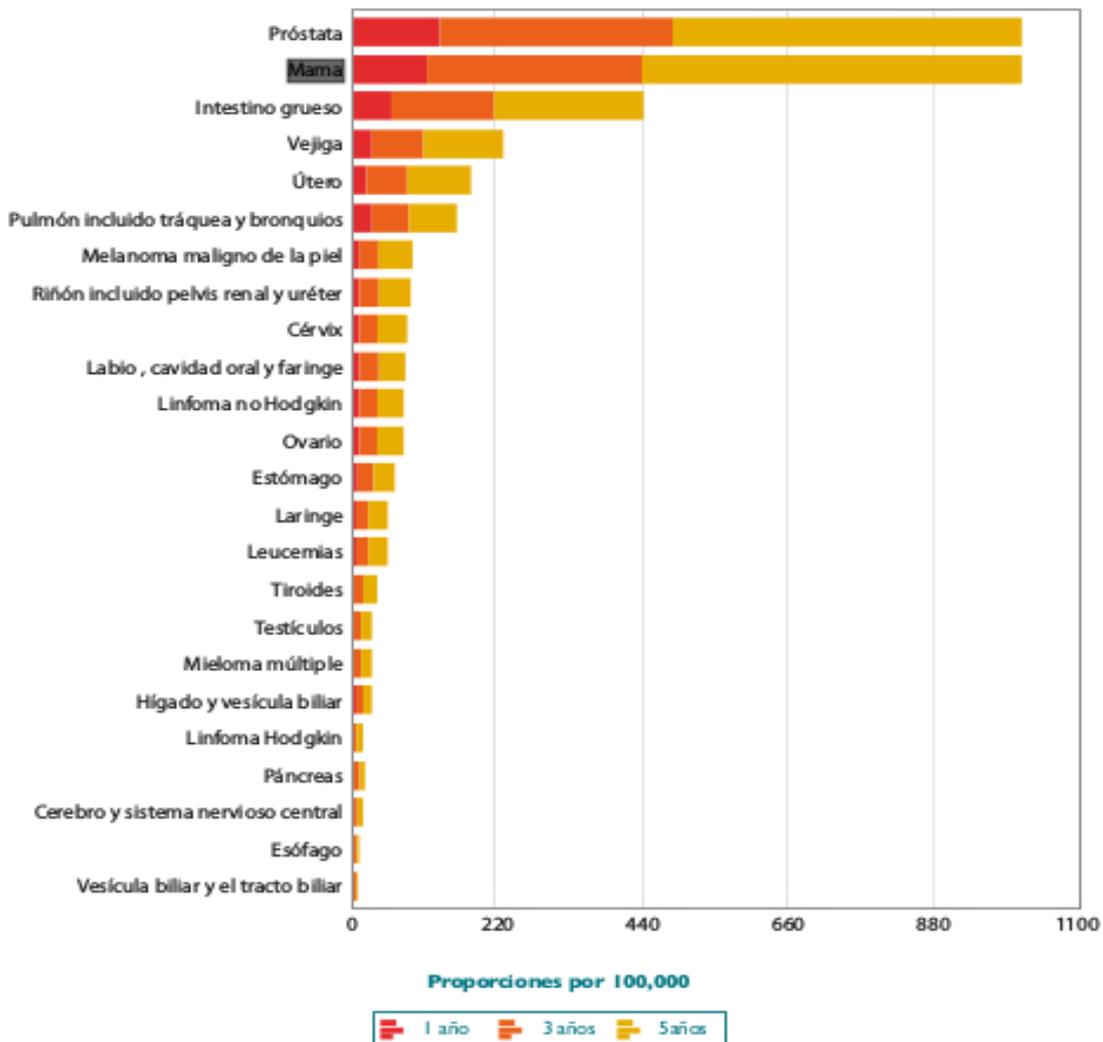
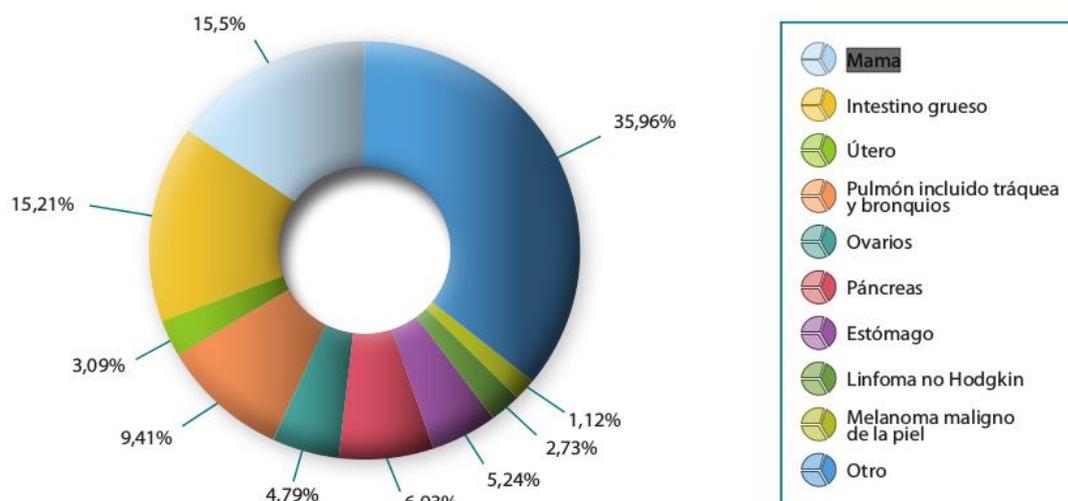


Figura 3: Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2012 tomado de Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016.

El cáncer de mama en España presenta una supervivencia relativa a 5 años, similar a la media europea¹² y continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer en mujeres (fig. 4 y 5).

Figura 1.3.- Mortalidad estimada por tipo de tumor en mujeres para el año 2012.



Las estimaciones fueron proporcionadas por IARC a través del proyecto EUCAN.

Figura 4: Mortalidad estimada por tipo de tumor en mujeres para el año 2012 tomado de Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016.

MORTALIDAD POR TUMORES

	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1º	Pulmón	Pulmón	Mama
2º	Colon	Colon	Colon
3º	Mama	Próstata	Pulmón
4º	Páncreas	Vejiga	Páncreas
5º	Próstata	Estómago	Estómago

Figura 5: Mortalidad por tumores en España en el año 2012 tomado de Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016.

1.2 Papel de la quimioterapia neoadyuvante (QTN) en el cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que tiene diferentes modalidades terapéuticas que reflejan sus complejidades.

En el Servicio Público de Salud, el tratamiento se realiza de forma coordinada por los profesionales integrados en las Unidades de patología mamaria (Cirujanos, Ginecólogos, Oncólogos, Radioterapeutas, Radiólogos, Patólogos y Cirujanos Plásticos), apoyados por los servicios de Rehabilitación y Fisioterapia y Apoyo Psicológico así como Medicina Nuclear. En la mayoría de los casos se realizará un tratamiento combinado y consensuado entre los especialistas antes mencionados contando con la participación activa de la propia mujer en la toma de decisiones. La combinación de tratamiento dependerá del tipo de tumor, tamaño, número de ganglios axilares afectados, afectación de otros órganos, edad de la paciente, existencia o no de menstruación.

En este contexto, la QTN ha sido aceptada como uno de los tratamientos estándar incluso para el cáncer de mama operable.

1.2.1 Quimioterapia neoadyuvante y su evolución.

La QTN ofrece una oportunidad sin igual para probar la respuesta al tratamiento considerando una serie de diferentes modalidades.

La QTN (también llamada quimioterapia primaria o preoperatoria), es una opción de tratamiento en el cáncer de mama que consiste en el uso de fármacos sistémicos antes de la realización del tratamiento locorregional (cirugía, hormonoterapia y/o radioterapia).

Se utilizan combinaciones de medicamentos con una pauta de 3 a 6 meses, previa a la intervención quirúrgica, que se administran vía intravenosa o bien vía oral.

La QTN, fue usada en sus orígenes sólo para tratar el cáncer de mama localmente avanzado (inoperable) y tumores inflamatorios. Se orientó inicialmente para un perfil de pacientes con mal pronóstico, donde la aplicación de tratamientos locales había demostrado una eficacia muy limitada.

Actualmente, las indicaciones han ampliado su alcance (tabla 1) y cada vez más pacientes en estadio tumoral temprano con tumores resecables, se tratan con QTN o/y terapia hormonal.¹⁴

Tabla 1: Indicaciones, consideraciones y contraindicaciones relativas para QTN*

**Santa-Maria CA, Camp M, Cimino-Mathews A, Harvey S, Wright J, Stearns V. Neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer: current practice, controversies, and future directions. Oncology 2015;29(11):828-828*

Indicaciones
Enfermedad inoperable
Carcinoma inflamatorio
Pacientes no son candidatas a cirugía conservadora en el momento del diagnóstico, pero desean tratarse con QTN
Pacientes que no son candidatos a ningún tipo de cirugía
Consideraciones
Estadios II y III en subtipos quimio-sensibles: HER2+ y Triple Negativo
Pacientes con ganglios linfáticos positivos
Contraindicaciones relativas
Subtipos quimio-insensibles como Luminal A o Lobulillar clásico
Estadio I de cáncer de mama

1.2.2 Recomendaciones para el uso de la QTN y sus ventajas.

Su empleo se recomienda, según la Sociedad Española de Oncología Médica, en dos situaciones:

- Se recurre a QTN en tumores no operables, localmente avanzados, con afectación cutánea o de la pared torácica o que presenten adenopatías axilares fijas (T4 o N2); para poder disminuir el volumen del tumor y, posteriormente, realizar una resección escisional tumoral completa.
- También se usan en tumores no localmente avanzados, operables de entrada, pero que no permiten la realización de una cirugía conservadora debido a la relación tamaño tumoral/tamaño mama. En tal caso, la QTN puede disminuir el volumen tumoral y llevarse a cabo una técnica quirúrgica más conservadora.

Actualmente, la QTN ha aumentado su inclusión en los procesos terapéuticos de rutina.

Según Bonadonna et al,¹⁵ los dos beneficios más importantes de la QT primaria son la reducción del tamaño tumoral (que permite la realización de tratamientos conservadores en lugar de mastectomías) y la obtención de un marcador pronóstico (respuesta clínica o patológica completa).

Existen algunas ventajas destacables de la QTN:

- Se puede determinar la eficacia del tratamiento in vivo: aquellas pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa (pCR) tienen un pronóstico excelente.
- La respuesta al tratamiento es un punto final a corto plazo en ensayos clínicos, siendo un indicador de la efectividad en la respuesta antitumoral de un determinado régimen de quimioterapia. Por tanto, proporcionan una información clínica importante en un periodo corto de unos meses.
- Permite un aumento de las opciones para realizar una terapia más conservadora y preservar más tejido mamario. Se ha demostrado que las tasas de conservación de tejido mamario son más altas después de QTN.¹⁶
- Permite el estudio y la investigación de la respuesta a tratamiento en las muestras de tejido. Asimismo, la QTN puede proporcionarnos un aumento de información sobre el comportamiento y la sensibilidad de la neoplasia frente a esta opción terapéutica.
- Permite la administración temprana de agentes quimioterapéuticos para tratar el riesgo significativo de micrometástasis que puede conllevar el cáncer infiltrante.

1.2.3 Protocolo para el tratamiento sistémico

Antes del inicio de cualquier tratamiento sistémico, a todas las pacientes se les debe realizar un estudio de extensión que debe contener un mínimo de datos clínicos y de pruebas complementarias: hemograma básico con bioquímica, radiografía de tórax, mamografía bilateral, biopsia de la lesión con evaluación histológica e inmunohistoquímica; además, a aquellas pacientes en estadio III y IV, se les debe realizar un TAC y una gammagrafía.

Después, se suele colocar un marcador detectable por imagen para señalar el lecho tumoral y poder ser localizado posteriormente por los cirujanos, una vez finalizado el tratamiento quimioterápico. Además, este marcaje ayuda en el análisis posterior anatomopatológico, ya que facilita la localización del lecho tumoral.

Antes del tratamiento, se valora la biopsia selectiva del ganglio centinela, si la axila es tanto clínica como ecográficamente negativa y/o presenta BAG (biopsia con aguja gruesa) axilar negativa.

Las pacientes son seleccionadas para un tratamiento determinado según todos estos datos y dependiendo del inmunofenotipo tumoral de la BAG previa, existen varias opciones terapéuticas.¹⁷

Dependiendo de la edad de las pacientes y del resto de factores, se elige el tratamiento más adecuado.

- En pacientes menores de 70 años:
 - Con perfil “RE+ y/o RP+ HER2-”: Quimioterapia seguida de Cirugía, Radioterapia y Hormonoterapia adyuvantes.
 - Perfil “RE- RP- HER2+”: Quimioterapia con Trastuzumab seguida de Cirugía, Radioterapia y Trastuzumab adyuvante.
 - Perfil “RE+ y/o RP+ HER2+”: Quimioterapia con Trastuzumab seguida de Cirugía, Radioterapia, Trastuzumab y Hormonoterapia adyuvante.
 - Perfil “RE- RP- HER2-”: Quimioterapia seguida de Cirugía y Radioterapia.
- En pacientes mayores de 70 años, se valora, según el estado general y las comorbilidades de la paciente.
 - Perfil “RE+ o RP+”: Letrozol durante 4 meses previo a la cirugía.
 - Perfil “RE- RP-”: Se valora la realización de cirugía higiénica.

Las pacientes candidatas al tratamiento con QTN, que presentan un perfil tumoral con

HER2-, reciben como tratamiento neoadyuvante durante unos 8 ciclos (cada uno de ellos, separados por 21 días), una combinación de adriamicina y ciclofosfamida con taxotere o taxol. Las pacientes con perfil HER2+, reciben además trastuzumab.

1.3 Respuesta clínica a la QTN y disociación anatomoclínica

La respuesta clínica a la QTN, abarca desde la desaparición completa tumoral de una masa previamente palpable o existente, hasta el estancamiento del tamaño tumoral o el crecimiento continuo y expansivo de una neoplasia.¹⁸

Por otro lado, aquellas pacientes que presentan cambios morfológicos en la histología tumoral tras estudio anatomopatológico (como, por ejemplo, una reducción tumoral), son generalmente aquellas que parecen tener una buena respuesta a la QTN en comparación con las que no han mostrado cambios histológicos tisulares.¹⁹

Sin embargo, después de la QTN no es infrecuente observar disociación entre el cuadro clínico y los hallazgos histológicos, es decir, obtener una respuesta patológica clínica completa y tras el análisis anatomopatológico, encontrar áreas de cáncer residual; o presentar clínicamente una masa palpable y tras el estudio histológico, observar una pCR.²⁰

1.3.1 Respuesta radiológica

Los criterios de evaluación de la respuesta se fundamentan en el tamaño y/o volumen tumoral. Según RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) existen diferentes grados de respuesta radiológica:²¹

- Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones.
- Respuesta parcial: disminución tumoral mayor del 30%.
- Enfermedad estable: sin respuesta, ni progresión.
- Progresión de la enfermedad: aumento de más del 20% del tamaño inicial o aparición de nuevas lesiones.

Las mamografías, pueden estar indicadas a la hora de valorar la respuesta de las pacientes tratadas con QTN, pero tan solo en algunos casos tienen capacidad de predecir el estadio patológico postneoadyuvancia. Existen pacientes que no presentan lesiones en la mamografía y, sin embargo, se observa carcinoma residual tras el estudio histológico.

Con respecto a las microcalcificaciones (asociadas o no con el carcinoma), pueden variar su tamaño o quedarse en el mismo estado después del tratamiento y, por lo tanto, no es un criterio para valorar la respuesta a la QTN.²²

La RMN es más efectiva que la mamografía para detectar la existencia del tumor residual, pero puede subestimar la pCR por los cambios producidos tras QTN o por carcinoma in situ y puede sobreestimarla en casos de tumores pequeños o de tipo carcinoma lobulillar.

El PET, parece ser una prueba más sensible pero menos específica para identificar pacientes con respuesta completa en cursos tempranos del tratamiento.²³

1.3.2 Respuesta histológica del tumor a la QTN

El tumor residual post-QTN se puede reconocer macroscópicamente como un nódulo carnosos o un área fibrosa que se ubica en el lecho tumoral, pero también puede que no se identifique a simple vista en la pieza de resección.

La principal manifestación de la QTN es la disminución de la celularidad tumoral.²² Curiosamente, muchos tumores presentan una gran pérdida de celularidad y sin embargo, tan solo reducen mínimamente su tamaño.²²

La extirpación precoz de un tumor conduce a la observación microscópica de una lesión necrótica con degeneración residual, que se aprecia por la pérdida del detalle arquitectural en los cortes histopatológicos con tinción convencional.

Con el paso del tiempo, el carcinoma infiltrante se degenera y es paulatinamente “absorbido”. En dicha área (lecho tumoral), microscópicamente se pueden apreciar los siguientes cambios:

- Distorsión arquitectural residual.
- Áreas de estroma hialinizado con edema y/o fibroelastosis/fibrosis, frecuentemente sin la presencia de tejido glandular normal (ductos y acinos).
- Cambio mixoide o presencia de mucina.
- Aumento de la vascularización (con presencia de vasos alargados de pared delgada),
- Infiltrado inflamatorio crónico, compuesto por macrófagos espumosos, a veces con un agregado linfocitario acompañante.
- Áreas de necrosis o lagunas de colesterol y pigmento de tipo hemosiderina.

Frecuentemente es difícil reconocer el área donde se realizó la BAG previa en la pieza

post-QTN, ya que pueden haber pasado varios meses desde el diagnóstico hasta el fin de tratamiento.²²

Existen evidencias de que los tumores con presencia de focos de carcinoma intraductal y de émbolos linfáticos tumorales, presentan mayor resistencia al tratamiento con QTN y suelen persistir en el análisis morfológico del tejido mamario.²⁴

Tras QTN, las células tumorales residuales se pueden distribuir individualmente o en grupos y permanecer inalteradas, pero también pueden ocurrir los siguientes cambios citológicos:

- Agrandamiento celular por aumento del volumen citoplasmático.
- Vacuolización del citoplasma y cambios eosinófilos.²⁵
- Núcleos bizarros y pleomórficos (con fenómenos de picnosis, cariorexis y contracción).
- Disminución de la actividad mitótica.²⁶

Además, tras QTN se pueden observar citológicamente fenómenos de multinucleación, hipercromasia y falta de definición nuclear.

Las células tumorales se confunden fácilmente con histiocitos, especialmente cuando se encuentran dispersas en el parénquima en el que, además, también pueden observarse colecciones de macrófagos espumosos. Por ello, no es infrecuente tener que recurrir a técnicas inmunohistoquímicas con citoqueratinas (CK), que son inmunoexpresadas en las células con origen tumoral.²²

En algunos casos, las células incluso pueden aparecer con tamaño reducido, en comparación con la biopsia previa.²²

Dada la pérdida celular tras QNT, existen dificultades para clasificar el subtipo histológico tras tratamiento. Un carcinoma lobulillar in situ puede imitar tras QTN a un carcinoma ductal in situ y un carcinoma infiltrante de tipo no especial puede tener unas características arquitecturales con patrón de infiltración en fila india como la de un carcinoma lobulillar.

1.3.2.1 Cambios en el parénquima normal

Dentro de los cambios en el parénquima normal se engloba desde la presencia de esclerosis moderada o marcada de las membranas basales del componente ductal y acinar de la unidad ducto-lobulillar terminal, hasta el hallazgo morfológico de escasas células epiteliales atípicas con agrandamiento citológico y nuclear, no tumorales. También

se puede observar en el tejido mamario una atrofia difusa glandular, con una disminución del número de lobulillos y del tamaño de los mismos.²⁸

1.3.2.2 Los ganglios linfáticos en la QTN

Con respecto a los ganglios linfáticos, su estudio histopatológico es de gran importancia para predecir resultados a largo plazo y valorar la respuesta tras QTN, pero además es todo un reto por diferentes razones.

Las pacientes con tumores que responden relativamente bien al tratamiento, presentan normalmente menos signos de evidencia de enfermedad axilar, aunque tengan células metastásicas dispersas.²⁷ Incluso, se puede no diagnosticar clínicamente ya que en algunos casos se da por hecho la ausencia de metástasis debido a una decisión restringida a la realización de la técnica de ganglio linfático centinela.²⁸

En los ganglios linfáticos podemos encontrar los mismos cambios de apariencia histológica tras QTN que se observan en el tumor. Las células pueden desaparecer completamente, dejando sólo áreas cicatriciales y de infiltración linfocitaria,²⁹ pero también se pueden hallar pequeños focos de células carcinomatosas en regiones de fibrosis e inflamación crónica. A veces, este tipo de hallazgos dificulta el reconocimiento histológico ganglionar en el estudio por microscopía óptica.²²

1.3.3 El cambio post-quimioterapia de los marcadores

Los biomarcadores habituales (RE, RP, HER2 y Ki67) han sido aplicados en la detección, screening, diagnóstico y monitorización del tratamiento del cáncer de mama. Existen evidencias que indican que los niveles de los biomarcadores pueden modificarse tras QTN.³⁰⁻³³

La comprensión de cómo cambian los niveles de biomarcadores tras tratamiento, puede ayudar a la evaluación de la efectividad del mismo.³⁴ Pero existe controversia respecto al impacto de la QTN en la expresión de marcadores inmunohistoquímicos del cáncer de mama, ya que pueden existir modificaciones en los niveles de los marcadores tumorales entre las biopsias previas al tratamiento y las piezas quirúrgicas post-neoadyuvancia, que pueden ser relevantes en la toma de decisiones terapéuticas.³⁵⁻³⁹

No obstante, aunque las variaciones observadas entre la biopsia pre y postneoadyuvancia puedan ser pequeñas, se considera prudente realizar una reevaluación inmunohistoquímica de los marcadores post-tratamiento, porque pueden ser relevantes para guiar la estrategia de las terapias adyuvantes sistémicas.

Numerosos estudios han tenido el objetivo de determinar cómo influye la QTN en el estado de expresión de los marcadores inmunohistoquímicos, mediante la valoración y comparación de la expresión pre y post-tratamiento de RE, RP, Ki67 y HER2:

Taucher et al⁴⁰ encontraron que los pacientes mostraban un incremento significativo en la inmunoexpresión de los RE y RP tras QTN. Powles et al⁴¹ demostraron que tras tratamiento se reduce la expresión de los RE, mientras que la expresión de RP se incrementaba en el grupo que obtuvo una respuesta efectiva al tratamiento en su estudio. Sin embargo, el trabajo de Patei et al⁴² mostraba que la expresión de los receptores hormonales no se modificaba en absoluto tras QTN.

En el estudio de Avci et al,⁴³ la QTN redujo la expresión de HER2 y de Ki67, en las pacientes con cáncer de mama.

Por otro lado, para Rosen et al⁴⁴ la mayoría de los tumores mantenían el estado de receptor HER2 y, por lo tanto, sugerían que no se veía alterada la expresión de ese gen.

Con respecto al Ki67, existen estudios que apoyan que la disminución de su inmunoexpresión en las piezas post-tratamiento con respecto a la BAG previa, no está relacionado con la mejor respuesta a la QTN⁴⁵ y, por lo tanto, el efecto de la QTN en el índice de proliferación celular no parece estar asociado con la pCR.⁴⁶

Respecto a los subtipos moleculares, algunos estudios han demostrado que, al estratificar a las pacientes en dichos subtipos, se observa una mayor reducción de la expresión inmunohistoquímica del Ki67 en las pacientes HER2+ y triple negativo, cuando se comparan con los subtipos con receptores hormonales positivos.⁴⁷

En resumen, los resultados demuestran que los niveles de expresión de los biomarcadores RE, RP, HER2 y Ki67 pueden cambiar de forma diferente, o permanecer inalterados tras diversos regímenes con QTN. Sin embargo, los hallazgos han sido contradictorios, probablemente por la diferencia en los diferentes tipos de QTN y en la aplicación de los ciclos. Además, el efecto de la QTN no es igual en todos los grupos tumorales, ya que depende del inmunofenotipo del tumor y estas variaciones pueden afectar a las decisiones del tratamiento y alterar la respuesta.

1.3.4 Evaluación de la respuesta predictiva anatomopatológica a la QTN

La mayoría de las actuales terapias usan una compleja combinación de agentes citotóxicos. Con la llegada de estos tratamientos diana y de los algoritmos predictivos, la respuesta patológica puede ser clave para predecir la respuesta al tratamiento, ya que puede analizarse el tipo de respuesta según el agente usado y los datos de la BAG previa (grado tumoral, estado de receptores hormonales, estadio clínico, etc.).⁴⁸

Las respuestas anatomopatológicas a la QTN incluyen un amplio espectro de alteraciones histológicas en la zona del tumor mamario y en los ganglios axilares, que van desde la respuesta total de la neoplasia al tratamiento (pCR), la respuesta parcial, la no respuesta e incluso la progresión de la enfermedad.

La pCR se ha relacionado de forma variable con la tendencia a una mejor respuesta a QTN a largo plazo. Por ello, es importante definir los criterios de evaluación de la pCR y de la respuesta parcial o no respuesta.⁴⁸

Desde que nació la QTN como tratamiento terapéutico, se han propuesto múltiples sistemas de gradación de respuesta a QTN en el cáncer de mama.

1.4 Sistemas de gradación histológica postneoadyuvancia

Existen numerosos estudios previos que intentan clasificar la extensión del tumor residual remanente después del tratamiento, con sistemas de gradación de la respuesta generalmente relacionados con la supervivencia. No obstante, sus implicaciones en la evaluación de la enfermedad no han sido aclaradas y queda pendiente la estandarización de los criterios de clasificación histológica de grado de respuesta al tratamiento. No está totalmente definido el mejor sistema de respuesta, son numerosas las escalas descritas y el criterio de grado de respuesta es heterogéneo.

En general, los distintos sistemas reconocen una respuesta patológica total o ausencia de restos tumorales, un grado de respuesta parcial y un grado de no respuesta. Algunos sistemas, se basan en las medidas tumorales, sin reconocer cómo se distribuye la respuesta en el tejido, como por ejemplo yTNM o TRR. Otros evalúan la celularidad del lecho tumoral post-tratamiento, como el de Miller y Payne, con mayor vigencia y modernidad, al igual que otros más antiguos como los de Sataloff o Chevallier. Existen varios como el RCB valoran la carga tumoral sólo en la pieza post-QTN.

1.4.1 Sistema de Chevallier et al⁴⁹ (1993)

Se trata de una división en 4 grupos de respuesta con sólo una categoría de respuesta parcial.⁴⁹ Considera que una respuesta completa al tratamiento es la desaparición de tumor tanto macro como microscópico y, por otra parte, que la presencia de carcinoma in situ residual constituye un grado menor de respuesta.

Los autores que han realizado este sistema separan los casos con carcinoma ductal in situ residual de los casos sin carcinoma in situ residual, lo que no ocurre en la mayoría de las demás clasificaciones, que suelen considerar la pCR ante la ausencia de tumor infiltrante pero permite la presencia de carcinoma in situ.

Además, Chevallier et al⁴⁹ dividen la enfermedad invasiva residual teniendo en cuenta la existencia de alteración estromal y la enfermedad sin respuesta obvia.

Su sistema de clasificación de la respuesta se basa en las siguientes definiciones:

- Clase 1: desaparición de todo el tumor (equivalente a pCR).
- Clase 2: presencia de carcinoma in situ, pero ausencia de carcinoma infiltrante y ganglios linfáticos negativos (equivalente a los criterios generales de pCR).
- Clase 3: presencia de carcinoma infiltrante con alteración estromal, como esclerosis o fibrosis (respuesta parcial).
- Clase 4: ninguna o pocas modificaciones en la apariencia tumoral (no respuesta).

El valor del significado pronóstico y su relación con la supervivencia no es conocida.

1.4.2 Sistema de Sataloff et al⁵⁰ (1995)

Es una clasificación puramente microscópica. La categoría de pCR (llamada T-A en este sistema de gradación) incluye un efecto terapéutico casi total, que implica que quizás puedan observarse pequeños focos de carcinoma invasivo. Hay dos categorías de respuesta parcial y no incluye la evaluación de invasión linfovascular.

Este sistema demuestra que los casos pertenecientes a T-A tienen mayor supervivencia, pero no muestra diferencias significativas entre las categorías de respuesta parcial. Clasifica la respuesta en el tejido mamario y ganglios y se divide en 4 categorías⁵⁰ (tabla 2):

Tabla 2: Clasificación del Sistema de Sataloff et al⁵⁰ (1995)

Tumor	
T-A	La respuesta al tratamiento es casi total. Corresponde a enfermedad mínima residual, esto significa, células escasas contando menos del 5% del total del volumen tumoral, asumiendo que se realizó un amplio muestreo del sitio del tumor primario.
T-B	La respuesta es mayor del 50%, pero menos que la respuesta total o casi total.
T-C	El efecto terapéutico es evidente, pero es menos del 50%.
T-D	Sin evidencia de efecto terapéutico.
Ganglios	
N-A	Existen evidencias de efecto terapéutico, sin enfermedad metastásica.
N-B	Ningún efecto terapéutico, ni metástasis en ganglios linfáticos.
N-C	Evidencia de efecto terapéutico y metástasis en ganglios linfáticos.
N-D	Enfermedad metastásica, sin efecto terapéutico.

1.4.3 Sistema National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)-B-18 de Fisher et al^{51,52} (1997)

Este sistema se divide en 3 categorías de respuesta, donde solo una de las categorías es de respuesta parcial (presencia de escaso componente tumoral infiltrante). Las metástasis de ganglios linfáticos se analizan separadamente. El estudio se correlaciona con la media de supervivencia y periodo libre de enfermedad.

El sistema dispone de los siguientes grados:⁵¹

- pCR (respuesta completa patológica): sin evidencia histológica de tumor en la mama. Se asocia con ausencia de metástasis en ganglios linfáticos. Incluye la posibilidad de carcinoma in situ como hallazgo.
- pPR (respuesta patológica parcial): presencia de escasas células individuales o pequeños focos en un estroma desmoplásico o hialinizado.
- pNR (sin respuesta patológica): evidencia de carcinoma residual.

1.4.4 Sistema de Honkoop et al⁵³ (1998)

Se divide en 2 categorías de repuesta patológica para evaluar la enfermedad residual (mínima y grosera). Tiene en cuenta tanto los ganglios como el tejido mamario.

Se divide en 2 categorías:

- Enfermedad residual mínima: sin tumor residual o escasos focos microscópicos de carcinoma.
- Enfermedad residual grosera: se encuentra tumor macroscópico o infiltración difusa microscópica.

En su estudio, evalúa también otros factores como el Ki67 post-QTN y estima que su aumento está relacionado con un peor pronóstico. También refleja la importancia de la pCR que está relacionada con una mejor supervivencia.

1.4.5 Sistema de Kuerer et al⁵⁴ (1999)

Asocia a los pacientes de volumen tumoral pequeño con la pCR. Discrimina entre la presencia o la desaparición (pCR) de tumor residual en el sitio de origen primario y en ganglios linfáticos.

Se divide en 3 categorías.

- 1.- Sin evidencia de tumor residual (equivalente a pCR).
- 2.- Menos de 1 cm³ de tumor macroscópico o presencia de focos microscópicos.
- 3.- Más de 1 cm³ de tumor macroscópico.

1.4.6 Sistema de Miller y Payne (2003)⁵⁵

Describe un método pragmático de tipo cuantitativo que sirve para valorar la respuesta histológica a QTN dividido en grados de apariencia histológica y su efecto en los ganglios linfáticos (por separado). La división se fundamenta en 5 grados basados en la comparación del porcentaje de celularidad tumoral antes y después del tratamiento, por lo que ha de realizarse una comparación con la BAG previa.

Se ha asociado con la media de supervivencia y el periodo libre de enfermedad. Este estudio demuestra que el grado 4 de respuesta, que es casi una pCR, tiene un peor pronóstico que el grado 5 (pCR).

No tiene en cuenta el tamaño tumoral microscópico o macroscópico. Aunque hay

cambios en células tumorales residuales (hinchazón de citoplasma, núcleo hipercromático y apoptosis), el hecho clave de este método de gradación reside en la media de la pérdida de la celularidad tumoral.

Debido a que existe amplia heterogeneidad tumoral, se necesitan de 3 a 5 BAG pre-QTN de áreas diferentes de tumor en neoplasias de tamaño grande y un muestreo tumoral generoso post-QTN que contenga secciones representativas de diferentes áreas tumorales. En esta escala, se incluyen las siguientes categorías:

- Grado 1: sin cambios o alguna alteración morfológica en células malignas individuales y sin reducción en la media del número de células malignas comparada con la biopsia pre-tratamiento.
- Grado 2: una leve pérdida de celularidad tumoral maligna invasiva (pérdida del 30% de células tumorales), pero la celularidad media aún permanece alta.
- Grado 3: reducción considerable (pérdida del 30% al 90% de células tumorales).
- Grado 4: marcada desaparición de celularidad tumoral infiltrante dónde sólo se puede hallar pequeños grupos de células ampliamente dispersas (pérdida de más del 90% de células tumorales).
- Grado 5 (pCR): sin identificación de células malignas en las diferentes secciones del lecho tumoral; sólo queda estroma fibroelástico vascular, que contiene frecuentemente macrófagos. Puede haber presencia de carcinoma in situ o reacción estromal.

Para esta categoría, es esencial la corroboración evidente de que el tumor invasivo estuvo presente. Se necesita la detección del lecho tumoral con el estroma mamario fibroelástico anormal que engloba unidades lobulillares normales y contiene macrófagos espumosos, número moderado de fibroblastos y otras células inflamatorias mononucleares. La presencia de lóbulos colagenizados o tejido mamario fibroso no está considerada como evidencia satisfactoria de tumor residual y se recomienda retallado de la pieza.

También evalúa la respuesta del tejido ganglionar axilar y estadifica por separado los ganglios, dividiéndolos categóricamente en 4 grados:

- NA (ganglio verdadero negativo, con ausencia de metástasis.): sin células malignas y sin fibrosis parcial o completa, ni pérdida de tejido linfoide (signos histológicos de respuesta de tejido ganglionar a quimioterapia).
- NB (ganglio positivo): contiene células malignas y sin los signos descritos

anteriormente (positivo para metástasis y sin efectos terapéuticos).

- NC (ganglio aún positivo, pero con evidencias de respuesta patológica parcial): las células malignas se presentan junto a los signos histológicos descritos (positivo con evidencia de respuesta parcial).
- ND (ganglio previamente positivo que se convierte a negativo después de la QNT): sin células malignas y con signos histológicos de respuesta a tratamiento.

Para calcular este sistema, es necesario conocer el porcentaje de la celularidad de la BAG y observar la pérdida de la celularidad tumoral que ocurre durante la quimioterapia primaria en la pieza post-tratamiento.

1.4.7 Sistema “y” TNM AJCC (2002-2017) (6^a, 7^a, 8^a edición*)^{56, 57}

Es la clasificación del Comité Americano del Cáncer, que consiste en asignar un estadio post-tratamiento correspondiente a una categoría T o N, indicado con el prefijo “y”. La información predictiva se basa en el tamaño tumoral (T) y el estado de los ganglios (N). Como tamaño tumoral, se refiere a la distancia a la que se encuentran los nidos tumorales residuales, por lo cual, un carcinoma continuo grande podría medir lo mismo que focos microscópicos dispersos en el lecho tumoral. No se incluyen criterios de cambios de celularidad ni de invasión linfovascular.

Designa con una “y” el estado del tumor residual después de completar el tratamiento neoadyuvante. Este sistema está avalado por diversos estudios y se correlaciona con la supervivencia (tabla 3.1, 3.2 y 4).⁵⁸

Tabla 3.1: Clasificación actualizada de la 8ª edición del sistema de clasificación de la AJCC según el tumor (T)

Tumor	
T x	Tumor no determinado.
T 0	Sin evidencia de tumor primario (no palpable).
T is	Carcinoma in situ.
T1	Tumor de hasta 2 cm de diámetro. Se divide en: -T1mi: tumor hasta 1 mm, -T1A: mayor de 1 mm, hasta 5 mm, -T1B: mayor de 5 mm, hasta 10 mm, -T1C: tumor mayor de 10 mm, hasta 20 mm.
T2	Tumor mayor de 20 mm hasta 50 mm.
T3	Tumor mayor de 50 mm.
T4	Tumor de cualquier tamaño que afecta estructuras vecinas como la pared torácica o piel.
T4A	Con extensión directa a la pared del tórax (pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y serrato mayor, no se incluye el pectoral mayor y su aponeurosis).
T4B	Con compromiso de piel (edema, ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la mama).
T4C	a + b
T4D	Carcinoma inflamatorio.

Tabla 3.2: Clasificación actualizada de la 8ª edición del sistema de clasificación de la AJCC según el compromiso de ganglios regionales (N)

Nx	Ganglios no evaluados.
N0	Ausencia de adenopatías palpables.
N1	Metástasis axilares homolaterales móviles palpables, de nivel I y II ganglionar.
N2	Metástasis axilares homolaterales fijas del nivel I y II o metástasis en mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes o detectables por examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
N 2a	Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
N 2b	Metástasis en mamaria interna homolateral detectable por estudios de imágenes o examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de ganglios metastásicos axilares.
N 3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares homolaterales (nivel III) o metástasis en ganglios linfáticos de mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes o examen clínico y la presencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios linfáticos axilares; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales, con o sin compromiso de ganglios linfáticos axilares o de mamaria interna.
N 3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares homolaterales.
N 3b	Metástasis en ganglios linfáticos homolaterales de mamaria interna y ganglios linfáticos axilares.
N 3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares.
pN 2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes o ganglios linfáticos en mamaria interna clínicamente evidentes, en ausencia de ganglios linfáticos metastásicos axilares.
pN 2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, mayor de 2 mm.
pN 2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarior internos clínicamente positivos, en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
pN 3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o ganglios linfáticos infraclaviculares o ganglios linfáticos mamarior internos clínicamente positivos en presencia de metástasis en uno o más ganglios linfáticos axilares o más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas en ganglios linfáticos mamarior internos clínicamente no evidentes.
pN 3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (mayor a 2 mm) o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.
pN 3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarior internos clínicamente positivos, en presencia

	de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos o más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente no evidentes.
pN 3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Tabla 4: Estadios en cáncer de mama de la 8ª edición del sistema de clasificación de la AJCC

Estadio 0: Tis N0 M0	
Estadio I: T1 N0 M0	
Estadio IIA	T 0 N 1 M 0 T 1 N 1 M 0 T 2 N 0 M 0
Estadio II B	T 2 N 1 M 0 T 3 N 0 M 0
Estadio III A	T 0 N 2 M 0 T 1 N 2 M 0 T 2 N 2 M 0 T 3 N 1 M 0 T 3 N 2 M 0
Estadio III B	T 4 N 0 M 0 T 4 N 1 M 0 T 4 N 2 M 0
Estadio III: Cualquier T, N 3 M 0	
Estadio IV: Cualquier T, cualquier N, M 1	

1.4.8 Sistema Residual Disease in Breast and Nodes (RDBN), Chollet (2003, 2008)^{59, 60}

El MNPI (índice pronóstico de Nottingham modificado de mama) del sistema RDBN consiste en el cálculo de un índice basado en el tamaño del tumor residual, el grado histológico del sistema de Scarff – Bloom – Richardson y el estado de ganglios linfáticos. Para poder determinar el valor del RDBN se usa la siguiente fórmula $RDBN = 0.2 \times \text{tamaño tumoral (cm)} + \text{estadio ganglionar linfático (0-3)} + \text{grado histológico (1-3)}$.

Esta nueva clasificación, basada en el estudio de 710 pacientes, incluye 4 niveles de riesgo (1-4) según la magnitud de la enfermedad residual después de la QTN. Se correlaciona con el tiempo de supervivencia global y con el intervalo libre de enfermedad.

1.4.9 Índice pronóstico M. D. Anderson Prognostic Index (MDAPI) (2005)⁶¹

No se trata de un índice histológico sino de un índice clínico para seleccionar aquellos pacientes con cáncer de mama que tienen posibilidad de cirugía conservadora tras tratamiento. Pretende también ayudar a identificar aquellos pacientes que quizás requieran tratamiento más agresivo para minimizar el riesgo de recurrencia. Los autores provienen de la Universidad de Texas (M.D. Anderson Cancer Center) en Houston. Los parámetros que valoran son:

- Tamaño (diámetro) tumoral patológico en cm (menor o igual a 2 cm vs mayor a 2cm).
- Estadio ganglionar clínico basado en el sistema TNM (N0-1 vs N2-3).
- Presencia de invasión linfovascular (presente versus ausente).
- El patrón morfológico tumoral (tumor solitario versus enfermedad residual multifocal).

Para calcular el MDAPI se asigna una puntuación de 0 (favorable) o de 1 (no favorable) basada en la presencia o ausencia de cada uno de éstos factores. Para valorar la puntuación final, se suma el total de las puntuaciones para cada paciente, quedando las categorías MDPAl de 0 a 4, con el objetivo dividir a los pacientes en subgrupos con diferente perfil de riesgo de enfermedad.

Este estudio se correlacionó con tasas de supervivencia globales del 94%, 83% y 58% para los pacientes con bajo índice (MDAPI 0 o 1), intermedio (MDAPI 2) y alto (MDAPI 3-4) respectivamente.

1.4.10 Sistema de Rouzier et al⁴⁸ (2005)

Es un sistema de gradación clínico, no histológico, que es llamado “normograma de predicción” y que combina las variables clínicas asociadas con la respuesta patológica completa y supervivencia libre de metástasis después de tratamiento con QTN.

Se estudiaron en total 496 pacientes y está basado en el estadio clínico (estadio ganglionar y tamaño tumoral), el estado de los RE, el grado histológico y el tipo histológico. Ya que se ha desarrollado un programa informático como herramienta disponible en internet a través de “Chemotherapy Response Calculators” (www.mdanderson.org), se puede calcular el riesgo tras incluir la información de las variables antes mencionadas en dicha página web.

1.4.11 Sistema Japanese Breast Cancer Society (JBCS). Kurosumi et al^{62,63} (2007)

Aunque nació en 1998, la versión se actualizó en 2007. Se divide en 5 grados (Grado 0, 1a, 1b, 2 y 3) donde el grado 3 sería la pCR. Permite estratificar el resultado de las pacientes con cáncer de mama según la carga de tumor después de la QTN⁶³, evaluando el carcinoma intraductal y la distancia del tumor al borde de resección.⁶²

La enfermedad residual depende de la celularidad y la extensión, considerando los siguientes grados:

- Grado 0 (sin respuesta): casi sin cambios en las células tumorales después del tratamiento.
- Grado 1 (respuesta discreta).
 - Grado 1a (respuesta leve): cambios leves en células tumorales independientemente del área que ocupen, o cambios marcados en 1/3 o menos del total de células tumorales.
 - Grado 1b (respuesta moderada): cambios marcados en más de 1/3 y menos de 1/2 del total de células tumorales.
- Grado 2 (respuesta marcada): cambios marcados en 2/3 o más del volumen tumoral.
- Grado 3 (respuesta completa): necrosis o desaparición del tumor, reemplazado por granuloma o tejido fibroso.

El grado de componente intraductal en el tumor es clasificado en 4 grupos (de td0 a td3). La extensión en el tejido adyacente al tumor fue también dividida en 4 grupos (de sd0 a sd3) según la distancia del tumor al borde de resección. Los resultados son importantes

para el riesgo local de recurrencia.

1.4.12 Sistema de Pinder et al⁶⁴ (2007)

Se basa en un sistema sin evidencias reales, pero supone una aproximación lógica y simple basada en los datos de la literatura médica. La propuesta consiste en un sistema pragmático para informar las características histológicas de respuesta tanto en la mama como en los ganglios:

A nivel de la mama:

- 1 (corresponde a pCR): sin carcinoma remanente ni tumor invasivo, pero puede presentar DCIS.
- 2 (respuesta parcial al tratamiento): mínima enfermedad residual/cercana al efecto total (<10% de tumor restante) o evidencia de respuesta terapéutica con un 10-50% de celularidad tumoral restante, cuando se compara con la biopsia previa.
- 3: sin evidencia de efecto terapéutico.

A nivel ganglionar:

- 1: sin evidencia de enfermedad metastásica y sin evidencia de cambios en ganglios.
- 2: tumor metastásico no detectable, pero con evidencia de respuesta (por ejemplo: fibrosis).
- 3: enfermedad metastásica presente pero con evidencia de respuesta, (por ejemplo, fibrosis ganglionar).
- 4: enfermedad metastásica presente sin evidencia de respuesta a tratamiento.

1.4.13 Sistema pretreatment Clinical and post-treatment Pathologic Stage + Estrogen receptor status / tumor Grade (CPS+EG score), Jeruss et al^{65,66} (2008)

Se basa en la versión actual del estadiaje clínico y patológico de la AJCC y combina los datos con la información sobre los marcadores tumorales y el grado nuclear. Propone estudiar más allá de la división tradicional de la AJCC para incorporar factores biológicos que pueden ayudar a determinar el pronóstico de pacientes tratados con tratamiento neoadyuvante. Divide a los pacientes en 5 grupos con puntuaciones de 0 a 4. Tiene en cuenta las variables que se puntúan de la siguiente forma:

- Estadio clínico: I / IIA (0 puntos); IIB / IIIA (1 punto) y IIIB / IIIC (2 puntos).
- Estadio patológico: 0 / I (0 puntos); IIA / IIB / IIIA / IIIB (1 punto) y IIIC (2 puntos).
- El estado de expresión de receptores hormonales (RE): positivo (0 puntos) y negativo (1 punto).
- El grado nuclear bajo o intermedio (0 puntos) y grado III o alto grado (1 punto).

El total de la puntuación se suma: el valor mínimo es 0 y el mayor es 6. La tasa de supervivencia varía desde 95-100% con una puntuación CPS+EG de 0 o de 1 hasta una tasa del 22% en aquellas con la máxima puntuación (6 puntos).

El estudio plantea que el carcinoma de mama con un grado nuclear alto y un estado de receptor de expresión hormonal negativo, está típicamente asociado con enfermedad más agresiva. Sin embargo, este tipo de tumor de alto grado histológico y con RE negativos, tiene un recambio celular más rápido, es más propenso a responder a tratamiento quimioterápico con una disminución en el tamaño tumoral y tiende a alcanzar la pCR. Paradójicamente, a pesar del alcance de la pCR, los pacientes con RE negativo y lesiones de alto grado, tienen una media de pronóstico de supervivencia pobre.

1.4.14 Sistema Residual Breast Cancer Burden (RCB) Symmans et al⁶⁷ (2013)

El RCB es un algoritmo desarrollado para valorar la respuesta a la QTN. Se trata de calcular la carga residual tumoral y así, establecer una predicción de supervivencia libre de metástasis. Emplea una serie de características anatomopatológicas combinándose con un índice matemático compuesto para definir 4 categorías diferentes. El guion de cálculo está, de forma gratuita, disponible en internet. Incluye un amplio rango de respuestas que abarca desde una pCR hasta una resistencia franca.

Se basa en los siguientes parámetros:

- El tamaño bidimensional del tumor residual o lecho tumoral primario se obtiene midiendo las dos dimensiones mayores de la neoplasia tumoral en milímetros (en caso de ser multicéntrico, tomamos el tamaño del nódulo mayor).
- La proporción de neoplasia residual (tanto invasora como in situ), expresado en porcentajes, según la distribución de la celularidad tumoral sobre el lecho tumoral.
- El número de ganglios linfáticos axilares afectados por metástasis y el diámetro de la metástasis mayor en un ganglio linfático.

El sistema de clasificación RCB, provee una predicción más refinada y parece añadir un poderoso significado pronóstico cuando se compara con la clasificación “y”

patológica post-tratamiento de la AJCC. Actualmente, es uno de los sistemas más recomendados a nivel internacional, ya que tiene significado pronóstico reproducible a largo plazo.⁶⁸

Es un sistema que requiere experiencia y entrenamiento para poder realizar el cálculo del porcentaje tumoral infiltrante o in situ, y una vez adquiridas estas cualidades, es totalmente reproducible.

La carga tumoral sitúa las pacientes en una gráfica de predicción de supervivencia libre de metástasis.

Se divide en las siguientes categorías o clases según sea respuesta total o enfermedad residual con espectro pronóstico (respuesta cercana a pCR o RCB-I: buen pronóstico comparado con RCB-III):

- RCB-0 (pCR): no hay carcinoma en mama ni metástasis en ganglios linfáticos. Se asocia a buen pronóstico y a un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y de la media de supervivencia.
- RCB-I: presencia de cáncer residual mínimo.
- RCB-II: presencia de cáncer residual moderado.
- RCB-III: presencia de extensa enfermedad residual, resistente a QTN. Las pacientes incluidas en este grupo, tienen peor pronóstico.

1.4.15 Sistema Tumor Response Ratio (TRR) (2014) ⁶⁹

Se trata de un índice radiológico. Se calcula como el tamaño de la enfermedad residual en la mama dividido por el tamaño de la imagen pre-QTN. Cuatro grupos TRR han sido estratificados:

- PCR: respuesta total (0)
- SPR: respuesta parcial fuerte (> 0 – 0,4)
- WPR: respuesta parcial débil (> 0,4 – 1,0)
- TG: crecimiento del tumor (>1)

A continuación se exponen, de forma resumida, las características más relevantes de los principales sistemas (tabla 5).

Tabla 5: Resumen de la comparación de los sistemas más relevantes.

Estudio/año	Definición de respuesta patológica y categorías de respuesta tras neoadyuvancia
Chevallier et al, 1995	1: desaparición de todo el tumor (mama y axila) 2: presencia de CIS 3: presencia de tumor invasivo con alteración estromal 4: ninguna/poca alteración del tumor
Fisher et al, 1998	pCR: sin células invasivas en la mama pPR: remisión clínica parcial pNR: no remisión clínica
Kuerer et al,1999 (MD Anderson CC, Houston)	Sin tumor invasivo residual Tumor residual <1 cm ³ ; tumor residual >1 cm ³
Ogston et al, 2003 (Miller & Payne system, Aberdeen)	pCR: sin tumor residual (mama) Reducción >90% células tumorales Reducción del 30 al 90% células tumorales Reducción < 30% células tumorales Ausencia de respuesta
Symmans et al 2007 (RCB score; MD Anderson CC, Houston)	Cálculo score con tumor residual en mama (medidas y celularidad) y enfermedad axilar (nº y tamaño ganglios afectos): RCB 0 (pCR), RCB I, RCB II y RCB III

En un estudio de comparación de sistemas de gradación post-QTN, el estadiaje ypTNM, la carga residual tumoral (RCB), la clasificación de Cholle, la de Satalloff, de Miller y Payne y la TRR, se analizaron en términos de supervivencia, con respecto a los tumores triple negativos y todos los sistemas fueron significativamente asociados con la supervivencia libre de enfermedad. Para los tumores RH+/HER2-, los sistemas que sólo tenían significado pronóstico fueron ypTNM stage, RCB y RDBN y, sin embargo, para los HER2+, la asociación entre la supervivencia y la respuesta patológica variaba según el sistema usado.⁷⁰

Está recomendado usar el RCB y el estadiaje post-tratamiento de la AJCC para realizar estudios clínicos, pero también se acepta el uso de protocolos locales según preferencias regionales.⁷¹

En 2015, se publicaron unas recomendaciones para que la realización de los informes patológicos tras QTN sea homogénea, tanto en la descripción macroscópica de la pieza como en la evaluación de la respuesta tras tratamiento. En estas

recomendaciones se sugiere usar tanto el sistema RCB como el de la AJCC para la valoración de la respuesta patológica.⁷² Menciona información importante sobre la realización de una evaluación histopatológica de alta calidad que posibilite minimizar los plazos de entrega de los informes. Según este estudio, se deben añadir los datos tanto correspondientes al sistema RCB como de la AJCC. Asume que el mejor indicador de respuesta al tratamiento es la mayor dimensión tumoral junto con la valoración de la celularidad neoplásica y la presencia y tamaño de las metástasis ganglionares. Se recomienda comparar la celularidad tumoral con la existente en la BAG pre-tratamiento (según el sistema Miller-Payne o el de Pinder). En resumen, propone una estandarización completa del contenido de los informes anatomopatológicos de las piezas post-QTN.

1.5 Factores pronósticos y predictivos de respuesta a neoadyuvancia

Los factores pronósticos ayudan a determinar el comportamiento biológico del cáncer de mama y se correlacionan con los antecedentes de la enfermedad, asociándose al intervalo libre de enfermedad (ILE) y a la supervivencia global (SG), en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico. En contraste, un factor predictivo es cualquier medición asociada con la respuesta a un tratamiento dado. En el caso de la neoadyuvancia hay factores que pueden ser pronóstico y predictivos a la vez.

Los principales factores pronósticos en el cáncer de mama los obtenemos de la biopsia, pero hay algunos que dependen de la propia paciente.

1.5.1 Factores pronósticos clínicos

1.5.1.1 La edad y estado menopáusico

El cáncer de mama se presenta en un rango de edades variado. Cuando ocurre en pacientes jóvenes (por debajo de 35 años) se asocia a peor pronóstico.⁷³

Como factor predictivo de respuesta a QTN, la edad es un importante factor, ya que las pacientes jóvenes, parecen alcanzar tasas más altas de pCR.⁷⁴ En un estudio, la edad fue el único factor predictivo para alcanzar la pCR en los perfiles TN.⁷⁵

La edad en los tumores RRHH+/HER2+ también provee una información pronóstica en aquellas pacientes que alcanzan la pCR.

1.5.1.2 El tamaño tumoral

El tamaño tumoral es considerado un factor pronóstico independiente en el cáncer de mama. El riesgo de recaída aumenta cuando el tamaño tumoral es elevado, por ello se afirma que los tumores de mayor tamaño tienen peor pronóstico que los más pequeños.⁷⁶ También se correlaciona con la respuesta a la QTN: los tumores de mayor tamaño responden mejor a la QTN.³⁸

1.5.2 Factores pronósticos anatomopatológicos

1.5.2.1 Tipo histológico

La gran mayoría de carcinomas de mama se clasifican como carcinoma ductal infiltrante no específico, mientras que aproximadamente el 25% restante corresponde a otros subtipos especiales histológicos.⁷⁷

Mientras que en el carcinoma infiltrante de tipo ductal, es bien conocido el efecto beneficioso de la QTN, el resto de carcinomas infiltrantes no ductales o subtipos especiales histológicos son más quimiorresistente. Este grupo de carcinomas especiales puede dividirse entre los que tienen mejor y peor pronóstico.⁷⁸ Los carcinomas lobulillares y metaplásicos tienen significativamente peor pronóstico que los ductales, pero los carcinomas mucinosos y apocrinos no tienen diferencias significativas en el intervalo libre de enfermedad y la media de supervivencia comparado con el carcinoma ductal infiltrante.⁷⁹⁻⁸²

Se resumen en la tabla 6, la frecuencia y desenlace de los diferentes tipos histológicos del cáncer de mama infiltrante.⁸³

Aunque para los carcinomas ductales o no específicos, la efectividad de la QTN ha sido comprobada, es desconocida la eficacia y el pronóstico de otros subtipos minoritarios de carcinoma con respecto a la QTN, por su rareza.

Tabla 6: Frecuencia y desenlace de los diferentes tipos histológicos del cáncer de mama infiltrante, tomado de Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Iarc, 2013

Tipos histológicos	Frecuencia (%)	Tasa media de supervivencia a los 10 años (%)
Carcinoma ductal infiltrante no específico	50-80	35-50
Carcinoma lobulillar infiltrante	5-15	35-50
Carcinoma adenoide quístico	0,1	90-100
Carcinoma apocrino	0,3-4	35-50
Carcinoma medular	1-7	50-90
Carcinoma metaplásico	<5	Desconocida
Carcinoma micropapilar	<3	Desconocida
Carcinoma mucinoso	<5	80-100
Carcinoma neuroendocrino	2-5	Desconocida
Carcinoma tubular	1-6	90-100

1.5.2.2 Grado histológico (Bloom-Richardson)

El carcinoma invasor no específico y todos los demás tipos de tumores invasivos, se gradan rutinariamente teniendo en cuenta la formación de túbulos/glándulas, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis. Ya desde los años 20 y 30, muchos estudios han demostrado una clara asociación entre el grado histológico y la supervivencia. Ahora se considera un importante factor pronóstico y siempre está presente en el informe histológico. La evaluación del grado histológico se ha vuelto cada vez más objetiva gracias a las modificaciones efectuadas sobre el método de Patley y Scarff, primero por Bloom y Richardson y más recientemente por Elston y Ellis.⁸⁴ Esta última, conocida como el sistema de puntuación histológica de Nottingham, es la que se utiliza en la actualidad. El grado histológico combinado de Nottingham evalúa la cantidad de formación tubular, la extensión del pleomorfismo nuclear y el recuento de mitosis. Cada variable se valora individualmente y se le da una puntuación de 1 a 3.

El grado tumoral es un factor pronóstico. Cuanto mayor es el grado y por lo tanto, menos diferenciado es un tumor, existe un aumento de riesgo de metástasis a distancia y peor supervivencia global y pronóstico.⁸⁵ También es un factor predictivo, y aunque los tumores de alto grado presentan alta capacidad invasiva y de metástasis, parecen

responder mejor a la QTN.¹⁸

Algunos estudios, promueven que tanto la actividad proliferativa tumoral como el grado histológico pre-QTN, quizás sirvan como indicadores importantes de respuesta patológica tumoral en pacientes tratados con QTN.⁵⁷

1.5.2.3 Marcadores inmunohistoquímicos

Actualmente, para el diagnóstico anatomopatológico del cáncer de mama es imprescindible un estudio inmunohistoquímico de los RE, de los RP, del HER2 y del Ki67. Además de ser factores pronósticos, también sirven para aproximar el subtipo biológico intrínseco (inmunofenotipo subrogado inmunohistoquímico).⁸⁶ También presentan un alto valor predictivo que provee información valiosa para estimar la respuesta al tratamiento.

1.5.2.3.1 Receptores hormonales

Los RE y RP son factores de transcripción nucleares que influyen directamente sobre el crecimiento epitelial mamario, su diferenciación y la supervivencia global.⁸⁷ Un progreso crucial en la evaluación del cáncer de mama, ha sido la determinación de los receptores hormonales. El estado de los receptores hormonales conlleva implicaciones pronósticas y predictivas relativas al cáncer de mama y su estudio ha sido trascendental para la toma de decisiones terapéuticas y para la predicción de respuesta a tratamiento.

Aunque siempre se ha considerado que la expresión de receptores hormonales se ha asociado a buen pronóstico, la mayoría de los estudios han mostrado que la presencia de inmunoexpresión de RE y/o RP no tiene un impacto pronóstico muy importante.^{88,89}

Los receptores hormonales han sido evaluados clásicamente como factores predictivos de la respuesta a la hormonoterapia, pero también hay estudios que los relacionan con la respuesta a la QTN. En la mayoría de los ensayos clínicos, los receptores hormonales son factores predictivos.^{90,91}

El aumento de expresión de RE frecuentemente predice buen pronóstico, buena evolución clínica y mayor supervivencia, sin embargo se correlaciona con la mala respuesta al tratamiento quimioterápico, al contrario que los que no inmunoexpresan RE, que se correlacionan con tasas más elevadas de respuesta completa.⁶⁵

En definitiva, los RE y RP juegan un papel fundamental en el desarrollo y progresión tumoral. Su estudio en la respuesta a la quimioterapia y su valor predictivo es indiscutible y, por ello, su determinación está recomendada tanto antes como después del tratamiento.

1.5.2.3.2 HER2

HER2 está involucrado en la regulación de la proliferación y supervivencia de las células epiteliales. Se trata de un oncogén que favorece la proliferación, migración e invasión en el cáncer de mama. Este gen se encuentra amplificado en un 25-30 % de estos cánceres y se relaciona con la sobreexpresión de la proteína HER2, que aumenta el potencial metastatizante de las células tumorales.

Los tumores que sobre-expresan HER2 están asociados con una forma más agresiva de neoplasia.⁹² De hecho, se ha demostrado que los niveles elevados de HER2 están asociados con un peor pronóstico clínico y una disminución de la supervivencia en aquellos pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos. Se asocia a características histológicas peculiares (alto grado histológico, aumento de la actividad mitótica y ausencia de receptores hormonales), presentando estas pacientes una mortalidad más alta en estadios tempranos de la enfermedad, recaída en menor tiempo y una incidencia más elevada de metástasis.⁹³

Se trata, por tanto, de un factor de mal pronóstico que, además, puede conllevar resistencia al tratamiento quimioterápico, ya que diferentes estudios han relacionado la amplificación de HER2 con la resistencia a agentes alquilantes.⁹⁴ Sin embargo, también es un factor predictivo de respuesta al tratamiento anti-HER2, que ha revertido el mal pronóstico de estos tumores. La amplificación de HER2 se ha relacionado con la respuesta a los agentes antiHER2, como son trastuzumab (anticuerpo monoclonal contra el dominio extracelular de HER2) y lapatinib (inhibidor tirosin kinasa dual contra EGFR y HER2), que están aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad. Por tanto, la determinación del estado de HER2 es crucial tanto para realizar una valoración pronóstica como para la elección de un tratamiento adecuado.

1.5.2.3.3 Ki67

El Ki67 es una proteína nuclear que sirve como marcador de proliferación celular y cuya expresión inmunohistoquímica generalmente se valora en todos los tumores

mamarios. Se utiliza para establecer el índice de proliferación como porcentaje de núcleos celulares teñidos respecto a la población celular neoplásica. En 2010, Kwok et al^{95, 96} demostraron que el uso de Ki67 en los cilindros de mama tenía mejor correlación con el grado histológico de la neoplasia que el tradicional conteo de mitosis.

Dicho índice proliferativo sirve de herramienta para establecer los subgrupos moleculares de forma subrogada mediante inmunohistoquímica, aunque los puntos de corte varían según los autores. En tumores RRHH+, el punto de corte del 14% ha sido validado para discernir a los tumores luminal A de los luminal B.^{97,98} Sin embargo, también se ha propuesto usar el 20% como punto de corte.^{86,99}

El aumento de la inmunexpresión de este marcador de proliferación celular, es considerado un factor de mal pronóstico, aunque actualmente no está considerado con un factor pronóstico independiente consensuado y su uso no está del todo extendido en la práctica clínica.¹⁰⁰

Igualmente, se considera uno de los factores predictivos de respuesta a QTN más importantes. El porcentaje de inmunexpresión de las células con Ki67 ha sido considerado apropiado como criterio de valoración tanto en los estudios comparativos de la eficacia o de la respuesta al tratamiento como para evaluar el riesgo de recurrencia cuando se determina en la biopsia post-tratamiento.

Fashing et al¹⁰¹ demostraron que los tumores con Ki67 >30%, presentaban mejor respuesta a la QTN. Tan et al¹⁰² asumen que la inmunexpresión de Ki67 es un marcador predictivo de respuesta patológica completa, y que una expresión alta en el tumor residual se correlaciona fuertemente con valores inferiores de supervivencia libre de enfermedad pero no con la media de la supervivencia global observada.

Sin embargo, no existe todavía un consenso clínico de uso de Ki67 como factor predictivo de respuesta a tratamiento y el punto de corte, a partir del cual se considera elevado, no ha sido definido con claridad.^{103, 104}

1.5.2.4 Respuesta según inmunofenotipado

Perou et al,¹⁰⁵ en el año 2000, utilizando técnicas de micromatrices de cDNA, obtuvieron una clasificación del carcinoma de mama en base a patrones génicos de expresión, cada uno de los cuales presentaba una evolución y un pronóstico distinto. Esta clasificación consta de los subtipos intrínsecos principales que se exponen a continuación, junto a las características de sus marcadores biológicos y comportamiento evolutivo:

- **Luminal A:**

- Receptores de estrógeno y progesterona positivos. HER2 negativos. Índice de proliferación bajo.

- Presentan buen pronóstico.

- Responden bien a la hormonoterapia.

- **Luminal B :**

- Presencia de expresión de receptores de estrógeno o progesterona. Índice de proliferación elevado. Este grupo también se subdivide según la expresión de HER2.

- Presentan peor pronóstico que los Luminal A.

- **HER2 positivos**

- Ausencia de expresión de receptores de estrógenos y expresión/amplificación del factor 2 de crecimiento humano epidérmico o HER2.

- Se asocian a un peor pronóstico que los luminales.

- Responden a tratamiento diana antiHER2.¹⁰⁶

- **Basal-like**

- Expresión de genes característicos de las células mioepiteliales basales.

- Ausencia de expresión de receptores hormonales y de HER2.

- Se asocia a un mal pronóstico clínico, pero con altas tasas de respuesta completa a la quimioterapia.¹⁰⁷

- **Normal-like**

- Deriva de las células mioepiteliales.

- No tiene correlación clínica por lo que no se utiliza a nivel práctico.

Pese a que todavía no se ha establecido claramente la mejor combinación de biomarcadores para IHQ, que permita una clasificación subrogada de la molecular, la clasificación más utilizada se basa en la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y HER2, en la que los tumores con ausencia de los tres marcadores o Triples Negativos, son considerados Basal-Like.

No obstante, según algunos autores, la expresión de proteínas características de las células basales/mioepiteliales (CK5/6, CK14, y EGFR), permite una definición más específica del carcinoma de mama basal-like y predice mejor la supervivencia.¹⁰⁸ Igualmente, para algunos autores, el índice de proliferación obtenido mediante inmunohistoquímica de Ki67, define mejor los carcinomas luminales con alto nivel

proliferativo (Luminal B), con evolución peor que los que tienen baja actividad proliferativa (Luminales A).¹⁰⁹

Esta clasificación inmunohistoquímica, al igual que la realizada mediante estudios genómicos, proporciona un mayor entendimiento de la heterogeneidad del cáncer de mama, muestra las diferentes características clínico-patológicas y distintos patrones de supervivencia, e informa sobre la respuesta terapéutica. En combinación con los parámetros pronósticos tradicionales, los subtipos moleculares definidos por IHQ pueden, no sólo ayudar a los clínicos a evaluar el riesgo y a identificar patrones y lugar de preferencia de la recurrencia en cada paciente de forma individual, sino también mejorar nuestro conocimiento de la biología y evolución del tumor.

Los subtipos intrínsecos de cáncer de mama, tienen un importante valor pronóstico, en particular las pacientes con subtipo basal-like o triple negativo o HER2+/RE- presentan menor tiempo de supervivencia que los luminal A.

La recurrencia en los tumores con inmunoexpresión de receptores hormonales, aumenta a partir del 5º año. El número de tumores que no expresan RE ni RP alcanza aproximadamente un 60% de los cánceres de mama, y alrededor de un 20-30%, tampoco presentan la amplificación del HER2. La ausencia de estos receptores provoca la no respuesta a terapias hormonales como el tamoxifeno, o las terapias dirigidas HER2, tales como el trastuzumab.

Los TN (triple negativo) son responsables del 10% al 20% de todos los cánceres de mama y tienden a ser más agresivos y más difíciles de tratar que otros tipos. Aunque algunas pacientes con tumores triple negativo inicialmente responden bien a la quimioterapia estándar, estos tumores tienen más probabilidades de reaparecer después del tratamiento y tienen un pronóstico peor. Por una parte, los HER2+ y triple negativos tienen alta tasa de recurrencia a los 2 años, y pasado este tiempo, esa elevación decae. A los 60 meses, se vuelve a incrementar la tasa de recurrencia, pero si las pacientes se mantienen sin recaída, posteriormente ya no presentan apenas riesgo de enfermedad tumoral neoplásica mamaria.

Con respecto al inmunofenotipo subrogado inmunohistoquímicamente, cada subtipo molecular tiene una tendencia diferente (mayor o menor) a alcanzar la pCR. Los carcinomas HER2 enriched, tratadas con trastuzumab y quimioterapia tienen tasas muy altas de respuesta patológica completa.^{90, 106, 107} Los tumores RE+, más agresivos o tipo luminal B, tienden a tener una tasa mayor de pCR que aquellos más indolentes (luminal A).

En tumores con perfil HER2+/RE- y triple negativos, el inmunofenotipo presenta un valor predictivo, siendo estos subgrupos los que se asocian con una mejor respuesta a la QTN, ya que son los que presentan mayor grado de quimiosensibilidad.¹⁴

1.5.4.5 Respuesta completa a la quimioterapia

La mayoría de los estudios centran su atención en la pCR porque tiene valor pronóstico favorable tras 5 años post-QTN. Sin embargo, existen diferentes conceptos de pCR entre los diferentes estudios.

- La JBCS clasifica como pCR la desaparición total en la pieza extirpada quirúrgicamente y no tiene en cuenta en su definición la presencia de carcinoma in situ.¹¹⁰
- En el estudio NSABP B18, se definió como la ausencia de evidencia de tumor invasivo, pero permite el hallazgo de carcinoma intraductal residual.¹⁸
- Rouzier et al¹¹¹ definieron como pCR la no presencia de células epiteliales malignas invasivas o menos del 5% de la celularidad de la masa tumoral y sin evidencia de mitosis.
- Miller y Payne et al⁵⁵ usa de forma separada la respuesta patológica de ganglios y tejido mamario, sin embargo, la definición de pCR sólo estaba basada en el sitio de localización primario, incluso con áreas de carcinoma in situ presente.
- La mayoría de las clasificaciones requieren, además de la respuesta patológica completa del tejido mamario, la de los ganglios linfáticos.²²
- La primera definición de pCR donde cuentan a la vez tejido mamario y ganglios fue propuesta por Feldman et al¹⁹, como ausencia de evidencias macroscópicas en las mastectomías.
- Chevallier definió la pCR como clase considerando la ausencia de células tumorales como clase 1 y el carcinoma in situ sólo como clase 2 (sin remanente celular con carácter infiltrante, incluyendo los ganglios). Esta clasificación es simple y reproducible.⁴⁹
- Más adelante, Honkoop et al¹¹² caracterizaron la pCR como ausencia de carcinoma residual en mama y ganglios.
- Sataloff et al⁵⁰, sin embargo, es más detallado y usa un análisis puramente microscópico.

- Más recientemente, un meta-análisis hecho por Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer,¹¹³ con más de 12000 pacientes de 12 estudios randomizados, la pCR fue definida como: ypT0/Tis ypN0
- El carcinoma in situ, está contemplado como respuesta completa en la mayoría de los métodos de evaluación²² y no parece influir en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global.

Capítulo 2

HIPÓTESIS, PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS Y PLANTEAMIENTO

La quimioterapia neoadyuvante es, cada vez con mayor frecuencia, el tratamiento de elección en pacientes con carcinoma de mama, incluso en tumores no localmente avanzados, ya que permite la reducción del tamaño tumoral y, por tanto, la realización de tratamientos quirúrgicos conservadores en pacientes que, de otra forma, estarían abocadas a la mastectomía.

En las pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante, la biopsia previa es la única fuente de información tisular acerca de las características reales del tumor, por lo que los aspectos histopatológicos, de marcadores inmunohistoquímicos o de biología molecular contenidos en esos fragmentos de neoplasia adquieren una especial relevancia para determinar el pronóstico de las pacientes y, además, para elegir la terapia más adecuada y que pueda obtener los mejores resultados.

El uso de quimioterapia neoadyuvante permite determinar la eficacia de un determinado régimen terapéutico in vivo. En la actualidad, el grado de respuesta es utilizado como “end point” en ensayos clínicos, con la ventaja de obtención de resultados

en un plazo corto de tiempo, sustituyendo a los largos y costosos estudios de supervivencia.¹⁴ La determinación del grado de respuesta patológica, como parámetro de cuantificación del efecto de la quimioterapia neoadyuvante, se obtiene, hoy por hoy, mediante el estudio de las piezas quirúrgicas de carcinoma de mama post-tratamiento que, dada su relevancia, debe aportar la información más válida y precisa posible.

A este respecto, han surgido múltiples sistemas de gradación que, aunque tienen en común el análisis de la celularidad tumoral residual, presentan, cada uno de ellos, particularidades distintas que dificulta la comparación entre estudios. La elección del sistema de gradación es importante ya que el grado de respuesta patológica tras el tratamiento ha mostrado ser un factor relacionado con la supervivencia en esta enfermedad, al menos en los subtipos de mayor agresividad.

Además, las características de la neoplasia residual pasan a ser una nueva fuente de información pronóstica que podría ayudar a decidir la forma de seguimiento y tratamiento posterior de las pacientes. Existen evidencias de que la expresión de los biomarcadores utilizados habitualmente en el carcinoma de mama puede modificarse tras el tratamiento quimioterápico. Dicha variación podría ser relevante en la toma de decisiones terapéuticas.

Este estudio se propone conocer si los parámetros histopatológicos, inmunohistoquímicos y de subtipaje molecular determinados en la biopsia previa mantienen su validez pronóstica en la modalidad terapéutica de neoadyuvancia y subsecuente tratamiento quirúrgico del carcinoma de mama, así como determinar los factores que, por su relación con una mejor respuesta, serían de utilidad para la selección de la terapia en cada paciente.

En la actualidad los sistemas de gradación de respuesta más generalizados en su uso son el conocido como RCB, o sistema de Symmans, y el de Miller y Payne, con diferencias metodológicas notables, por lo que se tratará de demostrar su eficacia, así como su relevancia en el pronóstico de las pacientes.

Consideramos también interesante conocer el grado de variación de los marcadores inmunohistoquímicos en la población tumoral residual tras quimioterapia, en comparación con los hallazgos de la biopsia previa y, además, si su expresión tras neoadyuvancia permitiría detectar las pacientes con peor evolución o mayor riesgo de recidiva, a las que, probablemente, habría que administrar tratamientos quimioterápicos adicionales.

2.2 OBJETIVOS

1. Determinar el grado de influencia en la respuesta a quimioterapia neoadyuvante de factores anatomopatológicos obtenidos en el estudio de la biopsia previa, como grado histológico, tipo histológico, marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2 y Ki67) en pacientes con carcinoma de mama.
2. Conocer el valor predictivo de respuesta a quimioterapia neoadyuvante de la clasificación subrogada inmunohistoquímica de subtipos moleculares del carcinoma de mama, usando los valores de RE, RP, HER2 y Ki67, y de la clasificación molecular determinada mediante PAM50.
3. Averiguar el valor pronóstico de los parámetros histopatológicos de la biopsia previa, así como de los marcadores inmunohistoquímicos determinados tanto en la biopsia previa como en la pieza quirúrgica postneoadyuvancia.
4. Establecer el valor pronóstico de los subtipos moleculares de carcinoma de mama, tanto de la versión subrogada inmunohistoquímica como de la obtenida mediante análisis génico PAM50, en el contexto de la neoadyuvancia.
5. Analizar el valor pronóstico de los dos sistemas más utilizados en la evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante (sistemas de RCB y Miller y Payne).
6. Determinar cómo influye la quimioterapia en la inmunodepresión de marcadores inmunohistoquímicos y su grado de variación comparando los obtenidos en la biopsia previa con los observados en la pieza quirúrgica postneoadyuvancia.



Capítulo 3

MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes

Se realizó un estudio con un tamaño muestral que comprende una cohorte de 294 mujeres, procedentes de cuatro diferentes hospitales de Andalucía (Hospital Virgen de la Victoria, Hospital Carlos Haya-Materno Infantil, Hospital Costa del Sol y Hospital de Jaén), todas ellas diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama por biopsia con aguja gruesa entre el año 2003 al año 2015 y tratadas de 3 a 6 meses con quimioterapia neoadyuvante. Las candidatas que presentaron un perfil tumoral con HER2-, recibieron como tratamiento neoadyuvante durante unos 8 ciclos (cada uno de ellos, separados por 21 días), una combinación de Adriamicina+ciclofosfamida con taxotere o taxol. Las candidatas con perfil tumoral HER2+, recibieron además trastuzumab.

De entre todas las pacientes se seleccionaron aquellas que contaron con datos de evaluación de marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2 y Ki67). A 93 pacientes se les realizó además de los marcadores pre-tratamiento, los marcadores post-neoadyuvancia en la pieza quirúrgica.

Se excluyeron del estudio a las pacientes que no cumplían con los criterios anteriores.

3.2 Estudio histológico de la BAG previa

Se obtuvo de cada paciente, de 1 a 4 cilindros milimétricos de tejido mamario mediante el uso de pistolas y agujas desechables, radiológicamente guiadas. Las biopsias fueron colocadas en solución fijadora (formol tamponado) de inmediato.

Con respecto a la BAG previa se realizó su evaluación histológica y se analizó el tipo histológico (según criterios de la OMS).

Para la valoración del grado, se utilizó la gradación de Bloom-Richardson modificada por Elston y Ellis, en la cual se tiene en cuenta:

- La formación de túbulos, como porcentaje del área tumoral que presentaron estructuras glandulares, y que se divide en tres valores:
 - más del 75 % (1 punto),
 - entre el 10 % y el 75 % (2 puntos)
 - y menos del 10 % de área ocupada por glándulas bien formadas (3 puntos).
- El pleomorfismo celular, que se valoró tomando como referencia la regularidad del tamaño y de la forma nuclear en comparación con las células epiteliales normales del tejido adyacente al tumor. El aumento del tamaño del núcleo y nucléolo y la irregularidad creciente del contorno nuclear, implicó una mayor puntuación, obteniéndose de 1 a 3 puntos.
- El recuento de mitosis, que se determinó por el número de figuras mitóticas encontradas en 10 campos de gran aumento consecutivos, en las áreas del tumor con más actividad mitótica. Sólo se contaron las figuras de mitosis bien definidas; se ignoraron los núcleos hipercromáticos y picnóticos, ya que representaron más apoptosis que proliferación.

Los tres valores se sumaron y se obtuvo una puntuación de 3 a 9, asignándose el grado de la siguiente forma:

- Grado 1 - Bien diferenciado: 3-5 puntos.
- Grado 2 - Moderadamente diferenciado: 6-7 puntos.
- Grado 3 - Poco diferenciado: 8-9 puntos.

3.3 Estudio histológico de la pieza postquimioterapia

Las pacientes se sometieron a resección quirúrgica del tumor residual mediante cirugía conservadora o radical de mama tras completar el tratamiento con QTN antes comentado, según sus características clínicas y radiológicas. El tipo del procedimiento dependió del tamaño tumoral residual y del estadio (tumorectomía o mastectomía). Se realizó intervención axilar y extirpación de ganglios, en función al juicio clínico y ecográfico.

Como norma general, las piezas de resección quirúrgica de tejido mamario extirpado enviadas al Servicio de Anatomía Patológica, acompañadas de sus correspondientes datos clínicos, fueron orientadas y marcadas con tinta china sobre los bordes de resección. Se procedió a la inspección y palpación del lecho tumoral, que suele observarse como una densidad fibrosa mal definida o a su identificación mediante el hallazgo de un clip metálico, que se coloca antes del tratamiento, y es de gran ayuda, ya que permite realizar control de imagen para encontrar el sitio tumoral primario, si no se aprecia macroscópicamente.

Una vez identificado el verdadero lecho tumoral residual principal, por técnicas macroscópicas o radiológicas, se tomaron medidas de las 3 dimensiones tumorales y de la distancia a los bordes quirúrgicos.

Se realizaron secciones ampliamente representativas del lecho tumoral, incluyendo la sección de mayor diámetro tumoral (más representativa).

Se consideró válido para el estudio si al menos existían 5 bloques representativos del lecho tumoral en cada estudio anatomopatológico de la pieza.

Para el estudio microscópico de la respuesta a quimioterapia, se evaluaron, por el mismo observador, todas las preparaciones resultantes de las secciones tomadas en el estudio macroscópico. Como mínimo, se evaluó una sección completa del lecho tumoral.

Para establecer el grado de respuesta siguiendo el sistema RCB, se siguieron las recomendaciones dadas por los autores,⁶⁷ comparando en cada preparación, el área ocupada por las células neoplásicas con el área total del lecho tumoral (fig. 6). En ocasiones, hubo que realizar alguna modificación del tamaño tumoral macroscópico y ajustarlo a las medidas microscópicas de la sección representativa (fig. 7).

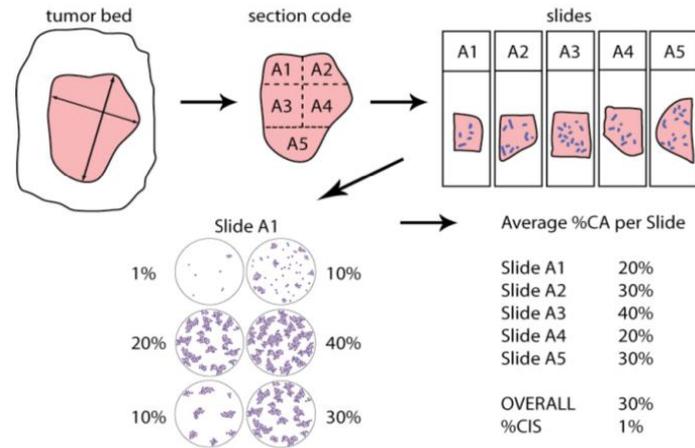


Figura 6: Ilustración de la evaluación del lecho tumoral mediante la realización de secciones representativas y recuento del porcentaje celular tumoral residual (tomado de Symmans WF et al Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(28):4414–22).

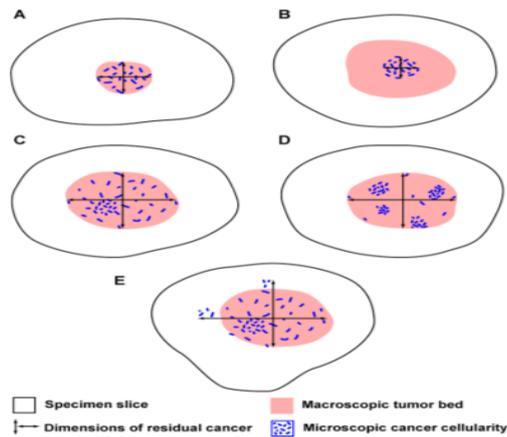


Figura 7: Ilustración del ajuste microscópico de la medición del lecho tumoral con respecto al análisis macroscópico y a la celularidad tumoral (tomado de Symmans WF et al Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(28):4414–22).

El porcentaje de la celularidad tumoral que ocupa el lecho tumoral, se dio en intervalos de 5 o 10% (fig. 8).

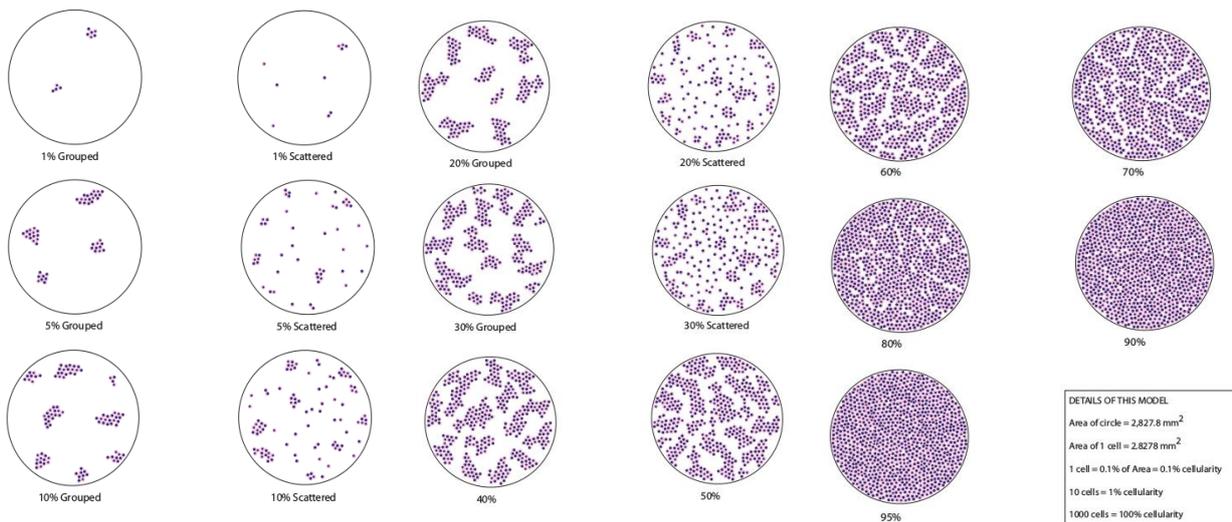


Figura 8: Ilustración para el recuento en porcentaje de la media de la celularidad tumoral residual (tomado de Symmans WF et al Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(28):4414–22).

Los diferentes porcentajes obtenidos en cada preparación se sumaron y se dividieron entre el número de preparaciones para obtener una media. Se realizó el mismo procedimiento microscópico para evaluar el porcentaje de neoplasia que es carcinoma in situ.

Además se hizo el recuento del número de ganglios con neoplasia residual y se valoró el tamaño de la metástasis ganglionar que tuviera mayor diámetro (en mm).

Los datos obtenidos con estas mediciones se incluyeron en el algoritmo suministrado en la [web: http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB) www.mdanderson.org/breastcancer_RCB, a través del cual se obtuvo la Carga Tumoral Residual (Residual Cancer Burden: RCB) y la clase a la que pertenece (RCB-class).

El cálculo del sistema de Miller y Payne es más sencillo y consta de los siguientes pasos.

1.- Lo primero es calcular el porcentaje medio de la celularidad tumoral existente en la BAG previa.

2.- Después, se observa la cantidad media de celularidad tumoral (%) en la pieza post-tratamiento.

3.- Por último, se determina qué cantidad de celularidad neoplásica (en porcentaje) se ha reducido (% de celularidad neoplásica de la BAG previa - % de celularidad neoplásica de la pieza post-tratamiento).

De esta forma se obtienen las siguientes categorías:

- Grado 1 de MyP: sin reducción en la media del número de células malignas comparada con la biopsia pre-tratamiento.
- Grado 2 de MyP: pérdida del 30% de las células tumorales.
- Grado 3 de MyP: pérdida del 30% al 90% de las células tumorales.
- Grado 4 de MyP: pérdida de más del 90% de las células tumorales.
- Grado 5 de MyP (pCR): pérdida del 100% de las células tumorales.

3.4 Estudio inmunohistoquímico

Se recopiló, de los informes de la BAG previa, el resultado inmunohistoquímico incluyendo receptores de estrógeno, receptores progesterona (en porcentaje de células teñidas), determinación HER2 (Herceptest o FISH) e índice Ki67.

El estudio inmunohistoquímico en la pieza quirúrgica postneoadyuvancia se realizó en el Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica y Educación Físico Deportiva de la Facultad de Medicina en la Universidad de Málaga, para lo cual se realizaron matrices tisulares de cáncer de mama a partir de los bloques tisulares de parafina de las neoplasias postneoadyuvancia. En las laminillas de estos bloques teñidas con hematoxilina-eosina se identificaron las áreas con tumor invasivo, que fueron señaladas para la posterior confección de la matriz. En los casos con baja concentración celular se realizaron cortes de parafina de los bloques disponibles.

Se usaron los siguientes marcadores inmunohistoquímicos: RE, RP, HER2 y Ki-67. Antes de la inmunotinción, las preparaciones tisulares fueron sometidas a un proceso de desenmascaramiento antigénico en módulo PT-LINK en buffer pH alto.

Los anticuerpos utilizados fueron los siguientes.

- El anticuerpo monoclonal de ratón RE (clona PPG5/10 de Dako) prediluido (listo para su uso).
- El anticuerpo monoclonal de ratón RP (clona Y85 de Master Diagnóstica, Granada, España) prediluido (listo para su uso).
- El anticuerpo monoclonal de ratón Ki67 (clona SP6 de Dako) prediluido (listo para su uso).
- El anticuerpo policlonal de conejo antiHER2 (clona SK001 de Dako) prediluido

(listo para su uso).

Las técnicas inmunohistoquímicas se llevaron a cabo en el equipo de inmunotinción automatizada Autostainer. En primer lugar, se realizó bloqueo de la peroxidasa endógena, y posterior incubación con anticuerpo primario, utilizando como método de visualización de la reacción antígeno-anticuerpo el sistema con diaminobencidina (DAB) como cromógeno, y contratinción con hematoxilina y montaje.

Como control de calidad técnica, en cada grupo de preparaciones inmunoteñidas se incluyó una muestra de tejido que expresa el anticuerpo utilizado (tejido mamario normal para RE y RP, tejido tumoral mamario para HER2 y amígdala para Ki67).

3.5 Valoración de receptores de estrógenos y progesterona.

Sobre la tinción inmunohistoquímica se evaluaron dos parámetros, el número de núcleos de células tumorales teñidos y la intensidad de la tinción. El primero se expresó en porcentaje según recuento visual, teniendo en cuenta el total de la población tumoral, y el segundo se valoró como negativa, débil, moderada o intensa.¹¹⁴

La valoración positiva se realizó a partir del 1% de células tumorales con tinción, de cualquier intensidad. La valoración negativa correspondió a menos del 1% de las células tumorales con tinción.

3.6 Estado de HER2

Se determinó mediante IHQ siguiendo las recomendaciones de ASCO/ CAP,¹¹⁵ que a continuación se exponen de forma resumida:

- *El resultado de HER2 se consideró positivo (3+), si más del 10% de las células tumorales mostraron tinción de membrana homogénea, intensa y circunferencial o completa (en una población homogénea y contigua, así como apreciable con objetivo de bajo aumento).*
- *El resultado de HER2 se consideró dudoso (2+), si más del 10% de las células tumorales mostraron tinción de membrana circunferencial incompleta y/o débil/moderada, y si $\leq 10\%$ de las células tumorales muestran tinción de membrana homogénea, intensa y circunferencial o completa (en una población homogénea y contigua, así como apreciable con objetivo de bajo aumento).*
- El resultado de HER2 se consideró negativo:

-si la tinción de membrana fue incompleta y débil/apenas perceptible en >10% de las células (1+).

-si no se observó tinción de membrana o fue incompleta y débil/apenas perceptible en >10% de las células (valor 0).

En los casos de resultado dudoso con inmunohistoquímica, se utilizó la técnica de hibridación in situ para determinar la posible amplificación de HER2 en la muestra. La determinación de la amplificación del oncogén HER2 se realizó mediante la técnica FISH con una sonda marcada con un fluorocromo que determinó el centrómero del cromosoma 17 y otra sonda marcada con otro fluorocromo que permitió detectar el locus del oncogén HER2. La lectura se efectuó mediante un microscopio de fluorescencia. Se realizó mediante el recuento de al menos 20 células con criterios de tumor invasor y el resultado positivo o negativo, se estableció siguiendo también las recomendaciones de ASCO/CAP.

3.7 Evaluación de Ki67

Para interpretar este marcador, se seleccionaron al menos tres campos de gran aumento (40x) representativos del todo el espectro de tinción observado, y se realizó el recuento visual de al menos 500 células neoplásicas invasoras. El valor del Ki67 o índice de proliferación, se expresó en porcentajes, según la media del número de células positivas invasoras del área valorada.

3.8 Estudio con la firma de expresión génica Prosigna™

Prosigna™, está basada en el estudio del perfil de expresión de 50 genes a partir de RNA extraído en tejido neoplásico de mama fijado en formaldehído e incluido en parafina (FFPE), que permite la clasificación en 4 subtipos moleculares (luminal A, luminal B, Her 2-enriched y basal like); esta plataforma, teniendo en cuenta el tamaño del tumor y la afectación ganglionar, proporciona además, la estimación del riesgo individual de recidiva a 10 años en enfermedad hormono-sensible.

El estudio se realizó con el sistema de análisis nCounter® de NanoString en el Laboratorio de Biología Molecular del Cáncer ubicado en Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la UMA siguiendo el siguiente protocolo:

1. *Procesado del tejido y extracción de RNA*

- Selección, por un patólogo, del bloque de tejido fijado en formol e incluido en parafina representativo de la lesión e identificación en corte teñido con HE de un área de más de 4 mm² y con más del 10% de células tumorales infiltrantes, en función de los cuáles se determinó el número de cortes que fueron necesarios para el estudio, para garantizar la presencia de suficiente tejido tumoral.

- Macrodissección, por un técnico cualificado, del área del tumor marcada.

- Extracción de ARN del tejido siguiendo las recomendaciones del kit de extracción Roche.

2. *Valoración de la calidad y la concentración del RNA*

Concentración RNA (densidad óptica a 260 nm): mayor o igual a 12,5 ng/ml.

Pureza recomendada (260/280): 1,7-2,3.

Integridad del RNA: 90% de los fragmentos aislados con más de 100 nucleótidos.

3. *Reacción de hibridación*

- Preparación de las muestras con sondas de marcaje (cada uno de los 50 genes puede ser reconocido gracias a que este fragmento de RNA unido a una secuencia ordenada de seis fluorocromos) y sondas de captura (sonda RNA unida a una molécula de biotina).

- Incubación en termociclador durante 18-21 horas a 65°C.

4. *Transferencia de las muestras hibridadas a la estación de preparación N-Counter.*

- Elimina sobrantes de marcadores.

- Se alinean los híbridos generados en la superficie de los cartuchos gracias a la molécula de biotina de la sonda de captura.

5. *Lectura en analizador digital*

Una vez completado el procesamiento de las muestras, el cartucho se coloca en el analizador digital nCounter para la recogida de datos. Cada molécula blanco de interés se identifica mediante el "código de color" generado por seis fluorocromos ordenados presentes en la sonda de marcaje asociada. En ese momento se cuentan y tabulan las sondas de marcación de la superficie del cartucho correspondientes a cada molécula blanco y se procesan con el algoritmo basado en la expresión de los 50 genes.

3.9 Variables analizadas

- La edad de la paciente: definida como los años de las pacientes en el momento del diagnóstico.
- El estado pre-perimenopáusica o postmenopáusico: definido como el estado reproductor en el momento del diagnóstico.
- El tamaño tumoral radiológico definido por la medición de la neoplasia en cm en el análisis por imagen (mamografía, resonancia magnética o ecografía).
- El tipo histológico siguiendo la clasificación de la OMS.⁸³
- El grado histológico tumoral en la BAG previa, definido según valoración mediante sistema de gradación histológica de Bloom-Richardson en 3 categorías/grados (1, 2, 3).
- La inmunexpresión de los RRHH (RE y RP) pre y post-tratamiento, expresado en porcentaje y considerando la positividad a partir del 1% de células tumorales con tinción.
- El valor del índice con Ki67 pre y post-tratamiento que consiste en el recuento de las células que inmunexpresan este marcador de proliferación celular, expresado en porcentaje y considerado como variable continua y con intervalos (<14 y >=14) y (<20 y >=20).
- El valor de HER2 pre y post-tratamiento en dos categorías (positiva o negativa), que se define como la sobreexpresión o no de un protooncogén localizado en el brazo grande del cromosoma 17 y que puede ser valorada por inmunohistoquímica y mediante FISH.
- El subtipo molecular subrogado inmunohistoquímico definido, según los criterios de St. Gallen,¹¹⁶ en cuatro categorías (luminal A, Luminal B, HER2 y Basal-like) que indican cómo se clasifican las neoplasias mediante la valoración de los niveles de

inmunoexpresión de los marcadores biológicos (RRHH, HER2 y Ki67) (tabla 7).^{117,118}

- El subtipo molecular con PROSIGNA, test genético PAM 50® definido, según los criterios de St. Gallen,¹¹⁶ en cuatro categorías (luminal A, Luminal B, HER2 y Basal-like).

Tabla 7: Clasificación y definición de inmunofenotipos subrogados clínico-patológicamente tomado de Coates et al. St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 2015;26:8:1533-1546.

Luminal A	RE + RP + (≥20) HER2 - Ki-67 bajo (<14%)
Luminal B	RE+ RP – o bajo (<20) HER2- (existe un subtipo luminal B que expresa HER2) Ki 67 alto (>14%)
HER+	RE- RP- HER2+
Basal like	RE y RP - HER2 -

Todos estos parámetros se han comparado con las siguientes variables:

- La escala de valoración histológica del sistema de Miller y Payne que se define en 5 categorías (1, 2, 3, 4, y 5) según el porcentaje de células neoplásicas que quedan remanentes en la pieza post-QTN.
- El sistema de gradación histológica post-QTN de MD-Anderson Center (RCB): que se define por la división en 4 categorías (pCR, I, II, III).

3. 10 Comparación de marcadores pre y post-tratamiento

Además, se realizó un estudio de variación de los marcadores inmunohistoquímicos entre el estado pre y post-tratamiento, definido por las diferencias calculadas y cotejadas de la inmunoexpresión de los RRHH, HER2 y KI67 en la BAG previa y en la pieza post-QTN.

3. 11 Estudio estadístico y análisis de los datos

Una vez completada la base de datos y actualizado el seguimiento (a 31 de diciembre de 2015), hemos procedido a una descripción de todos los parámetros clínico-patológicos convencionales, de la supervivencia y de los marcadores biomoleculares testados en todas las muestras de carcinoma de mama incluidas en el estudio.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante el software estadístico SPSS (versión 19.0).

Se ha realizado una estadística descriptiva básica inicial seguida de los análisis univariantes utilizando el test de chi-cuadrado, T-test, ANOVA o correlaciones divariadas de Pearson (dependiendo de que las variables tengan carácter numérico categorizado o variables numéricas continuas). Se han usado métodos no-paramétricos, U de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis, para datos sin distribución normal.

Las curvas de supervivencia se han analizado mediante el método de Kaplan-Meier.

Se ha considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

Capítulo 4

RESULTADOS

4.1 Características de la población de estudio

Se incluyeron 294 pacientes que recibieron QTN, desde Enero del año 2003 a Noviembre de 2015, con el siguiente régimen descrito:

- -Las candidatas que presentaron un perfil tumoral con HER2-, recibieron como tratamiento neoadyuvante durante unos 8 ciclos (cada uno de ellos, separados por 21 días), una combinación de Adriamicina+ciclofosfamida con taxotere o taxol.
- -Las candidatas con perfil tumoral HER2+, recibieron además trastuzumab.

4.1.1 Estudio pre-QTN

4.1.1.1 Edad

La edad media de las pacientes fue de 49,84 años (rango 26-77 años) y la distribución por edades (décadas) al diagnóstico queda representada en forma de histograma en la siguiente figura 9:

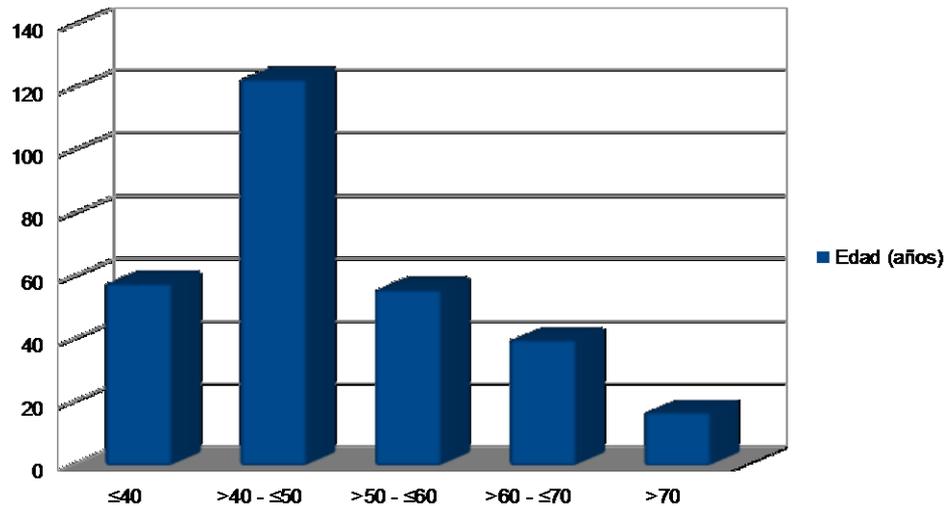


Figura.9: Histograma de distribución por edades (décadas) al diagnóstico de la población de estudio

4.1.1.2 Estado reproductor

En nuestra serie obtuvimos un 60,5% de pacientes (178) en estado premenopáusico y un 49,5% (116) en estado postmenopáusico.

4.1.1.3 Tamaño tumoral

La proporción de casos, con respecto al tamaño tumoral radiológico pre-QTN, expresado en centímetros, fue mayor en el intervalo de 2 hasta 5 cm con 204 pacientes (69,39 %), seguidos por un grupo de tumores grandes (> 5 cm) (42 casos, 14,29 %), de 1 hasta 2 cm (40 casos, 13,6%) y tumores pequeños (< 1 cm) (8 casos, 2,72%).

El tamaño tumoral inicial mamográfico, expresado en centímetros, mostró un valor medio de 3,68 cm, oscilando entre 0,6 y 17 cm.

4.1.1.4 Tipo histológico

En nuestra serie encontramos un 92,6 % de casos, 272 correspondientes a carcinoma invasor no específico o ductal, siendo el más frecuente de todos junto a un 5,8% (17) de carcinomas lobulillares. Con menor frecuencia encontramos los tipos histológicos especiales: carcinoma mucinoso 1 % (3), carcinoma medular y micropapilar 0,3 % (1), respectivamente.

4.1.1.5 Grado histológico

Según la clasificación en tres categorías usada en el momento del diagnóstico, 146 (49,7%) de los carcinomas de mama fueron catalogados como grado 2 o moderadamente diferenciados, 115 (39,1 %) se clasificaron como grado 3 o pobremente diferenciados y 33 (11,2 %) como grado 1 o bien diferenciados (fig. 10).

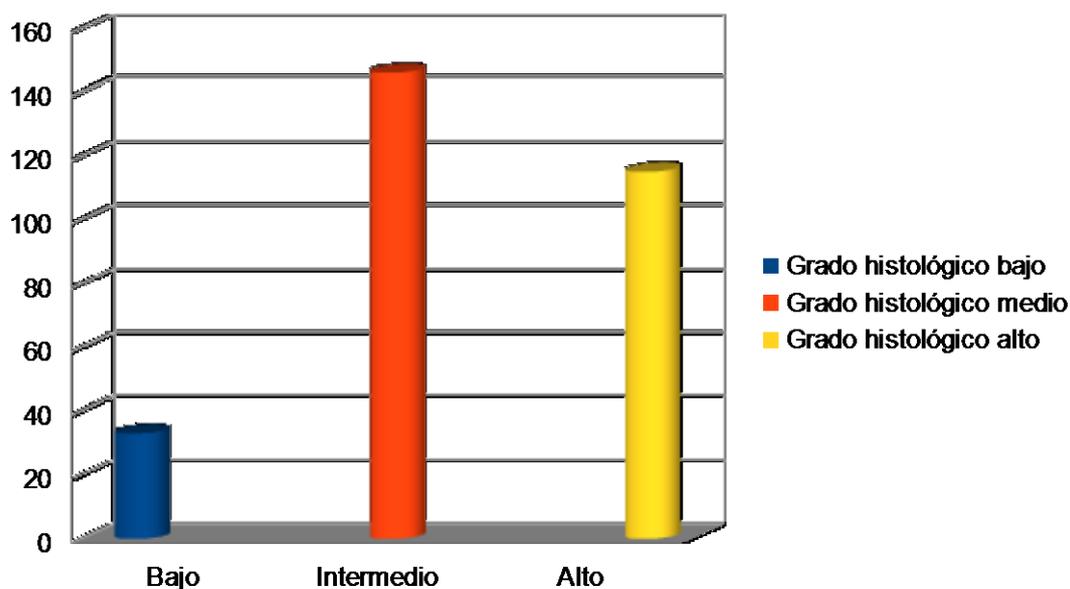


Figura 10: Distribución según grado histológico

4.1.1.6 Receptores hormonales

De los 294 casos estudiados, 213 (72,4 %) presentaron en la BAG previa a QTN receptores hormonales positivos, mientras que sólo 81 (27,6 %) no inmunoexpresaron ni los RE ni los RP (fig. 11).

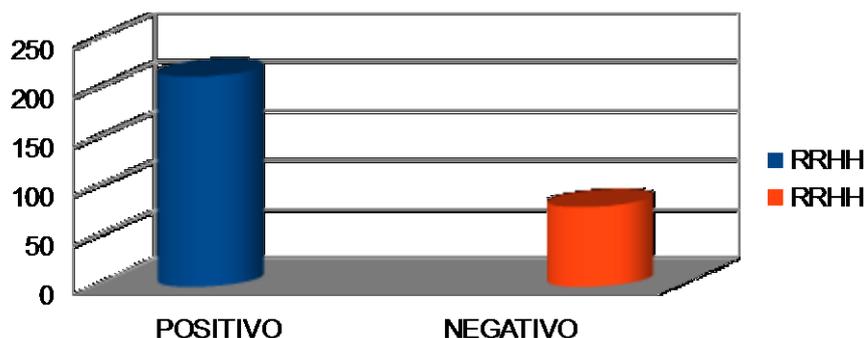


Fig. 11: Expresión de receptores hormonales pre-QTN

4.1.1.7 HER2

De los 294 casos estudiados, 231 (78,6 %) no presentaron en la BAG previa a QTN expresión de HER2, mientras que sólo 63 casos (21,4%) mostraron positividad para HER2 (fig. 12).

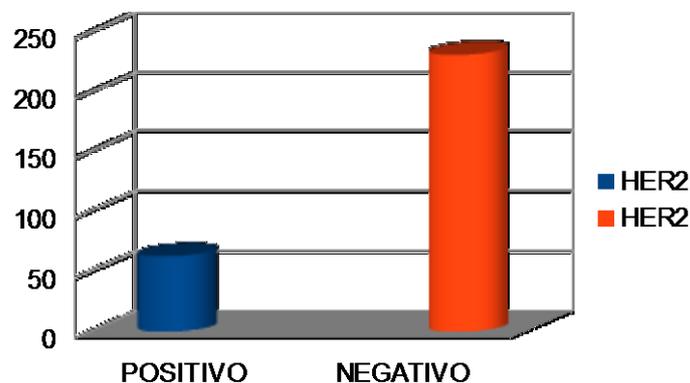


Figura 12: Expresión de HER2 pre-QTN

4.1.1.8 Ki67

Cuando estudiamos el índice proliferativo de la BAG previa, establecimos 2 niveles de proliferación, siendo bajo cuando Ki67 es <14% o <20% y alto con Ki67 >14% o >20%. Según esto, nuestro estudio, muestra que la mayoría de los casos fueron de alto índice proliferativo 84,35% (248) y 67,7% (199) para valores superiores a 14% y 20% respectivamente y fue bajo en el resto de la población 15,65% (46) y 32,3% (95) para valores menores de 14% y 20% (tabla 8).

Tabla 8: Distribución según índice de proliferación (Ki67) pre-QTN

Ki67	n	%
Ki67 <14 %	46	15,6
Ki67 >14 %	248	84,4
Ki 67 <20	95	32,3
Ki 67 >20%	199	67,7

4.1.1.9.1 Subtipo intrínseco (fenotipo subrogado inmunohistoquímicamente)

En nuestra serie, el subtipo molecular más frecuente fue el luminal B, con un 48 % (141) de los casos, seguido del el HER2 positivo con un 19,3% (57), basal like con un 17,7 % (52) y el menos frecuente de todos fue luminal A con un 15 % (44) de los casos (fig. 13.1).

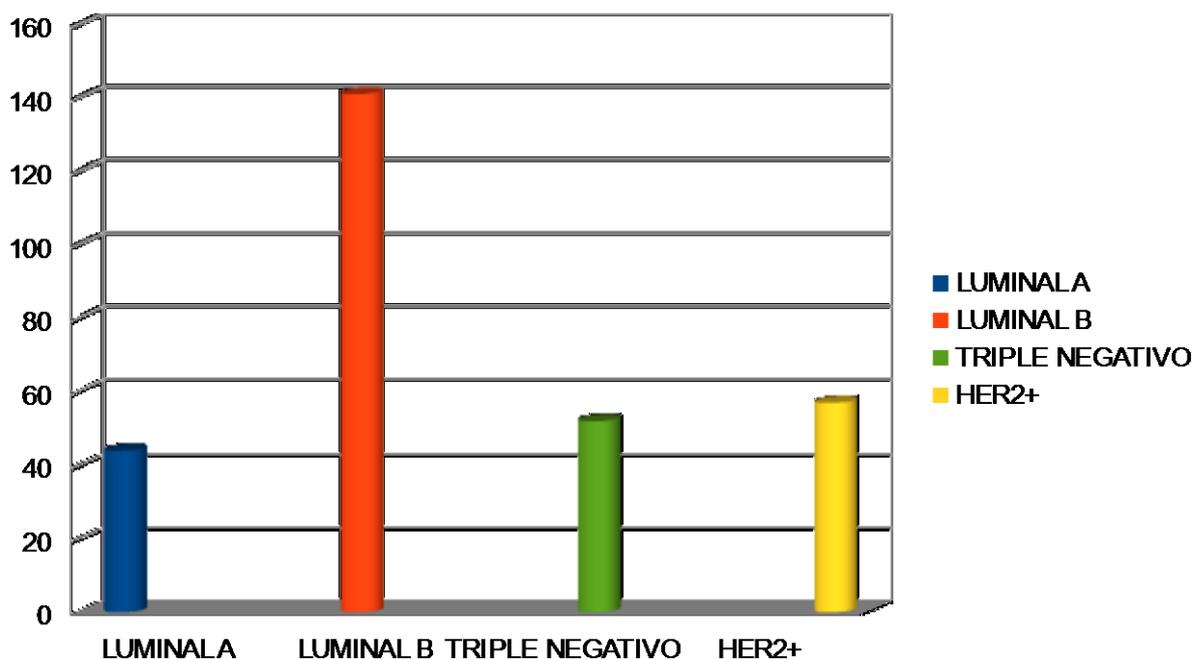


Figura 13.1: Distribución según subtipos moleculares (subrogado inmunohistoquímicamente)

4.1.1.9.2 Subtipo intrínseco molecular determinado por PROSIGNA

En nuestra serie, el subtipo molecular más frecuente fue el luminal B, con un 38,8% (114) de los casos, seguido del HER2 positivo con un 23,1% (68), el luminal A con un 19,4% (57) y el menos frecuente de todos fue el basal-like con un 18,7 % (55) de los casos (fig. 13.2).

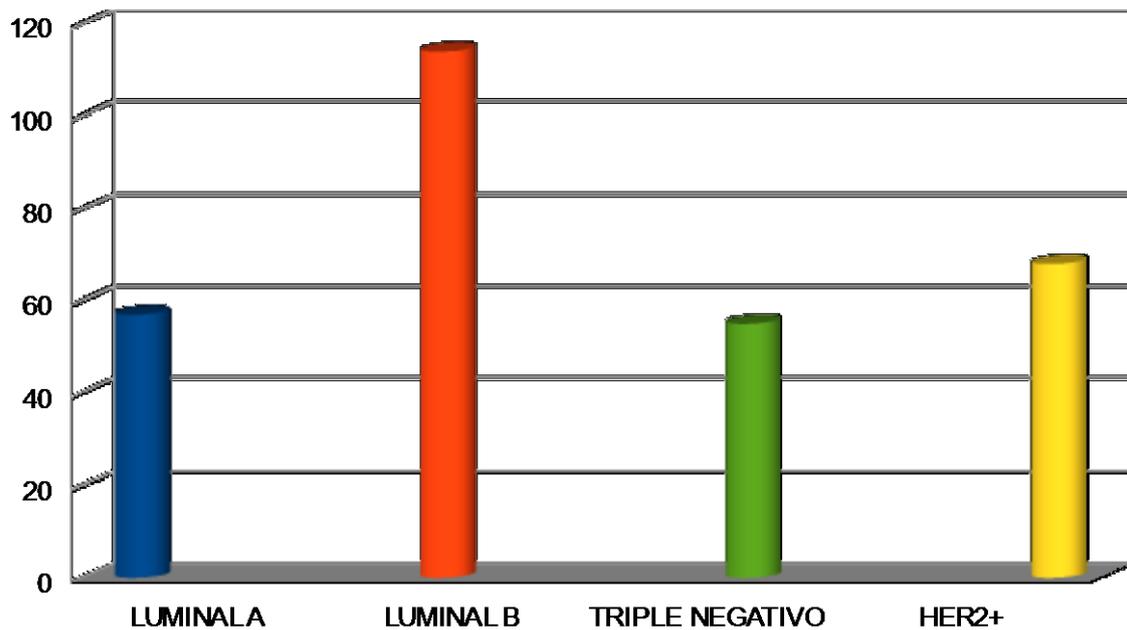


Figura 13.2: Distribución según subtipos moleculares (PROSIGNA)

Todos estos datos se encuentran recogidos en la tabla 9.

Tabla 9: Variables anatomopatológicas de la BAG previa

Parámetro	n	%
Tamaño inicial mamográfico (cm)		
-hasta 1 cm	8	2,72
-hasta 2 cm	40	13,6
-hasta 5 cm	204	69,39
->5 cm	42	14,29
Tipo histológico		
Ductal	272	92,6
Lobulillar	17	5,8
Mucinoso	3	1
Medular	1	0,3
Micropapilar	1	0,3
Grado biopsia previa		
Grado 1	33	11,2
Grado 2	146	49,7
Grado 3	115	39,1
Marcadores pre-quimioterapia		
Receptores hormonales positivos	213	72,4
Receptores hormonales negativos	81	27,6
HER2 positivo	63	21,4
HER2 negativo	231	78,6
KI67		
<14%	46	15,65
>14%	248	84,35
<20%	95	32,3
>20%	199	67,7
Subtipo molecular subrogado por IHQ:		
Luminal A	44	15
Luminal B	141	48
Triple Negativo	52	17,7
HER2 Enriched	57	19,3
Subtipo molecular (PROSIGNA):		
Luminal A	57	19,4
Luminal B	114	38,8
Triple Negativo	55	18,7
HER2 Enriched	68	23,1

4.1.2 Estudio tras QTN

La población de estudio en este caso fue de 93 pacientes, con edad media de 51,14 años (rango 29-75). Las características anatomopatológicas de la pieza post-tratamiento fueron las siguientes (tabla 11):

4.1.2.1 Receptores hormonales post-QTN

De los 93 casos estudiados a los que se les realizaron marcadores tras tratamiento, 67 (72%) presentaron, en la pieza post-QTN, receptores hormonales positivos, mientras que sólo 26 (28 %) no inmunoexpresaron ni los RE ni los RP (fig. 14).

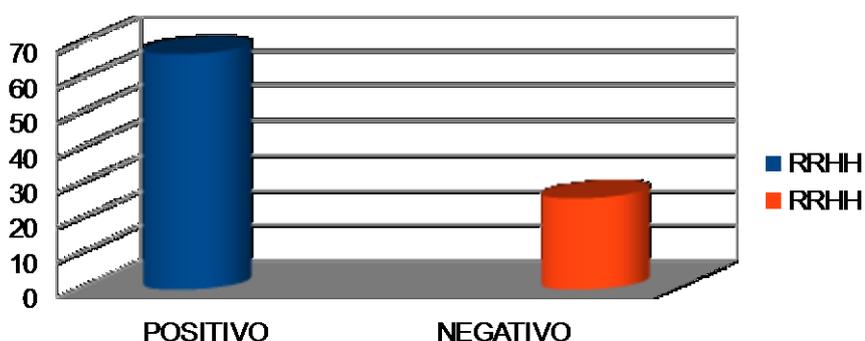


Figura 14: Expresión de receptores hormonales post-QTN

4.1.2.2 HER2 post-QTN

De los 93 casos estudiados 81 (87,1 %) no inmunoexpresaron HER2 en la pieza post-QTN, mientras que sólo 12 (12,9 %) casos mostraron positividad para HER2 (fig. 15).

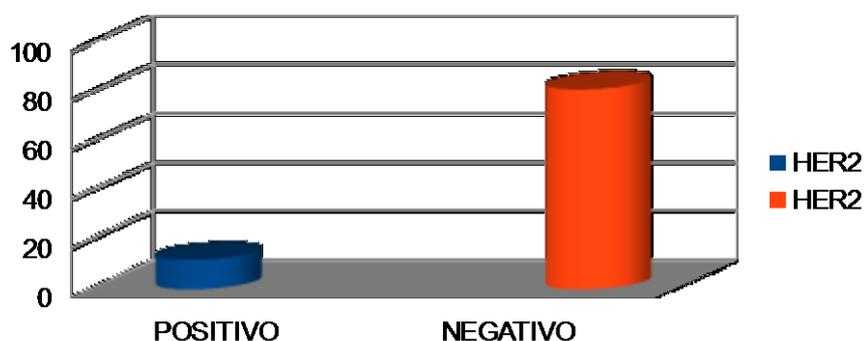


Figura 15: Expresión de HER2 post-QTN

4.1.2.3 Ki67 post-QTN

Cuando estudiamos el índice proliferativo tras tratamiento, también establecimos 2 puntos de corte en el índice de niveles de proliferación con Ki67 (14% y 20%). Según esto, nuestro estudio mostró que los casos con alto índice proliferativo fueron el 54,8% (51) y 44,1% (41) para valores de Ki67 superiores a 14% y 20% respectivamente y fue bajo en el resto de la población 45,2% (42) y 55,9% (52) para valores de Ki67 menores de 14% y 20% (tabla 10).

Tabla 10: Distribución según índice de proliferación (Ki67) post-QTN

Ki67	n	%
Ki67 <14 %	42	45,2
Ki67 >14 %	51	54,8
Ki 67 <20	52	55,9
Ki 67 >20%	41	44,1

4.1.2.4 Sistemas de RCB y MyP

La tasa de respuesta anatomopatológica a la quimioterapia neoadyuvante mediante los sistemas de RCB y MyP puede observarse en las figuras 16 y 17.

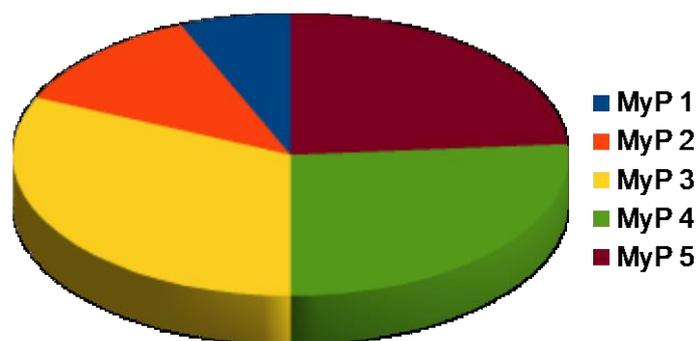


Figura 16: Gráfica de tasa de respuesta histológica según sistema MyP

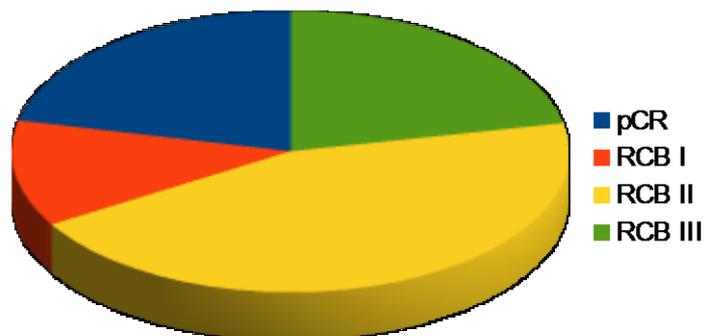


Figura 17: Gráfica de tasa de respuesta histológica según sistema RCB

Las categorías de los sistemas de evaluación histológica, se distribuyeron de la siguiente forma.

- Para el sistema RCB: 21,4% (63) de pCR, 12,2% (36) de RCB I, 44,6% (131) de RCB II y 21,8% (64) de RCB III (fig. 17).
- Para el sistema MyP: 6,5% (19) de MyP1, 11,9% (35) de MyP2, 31,6% (93) de MyP3, 26,2% (77) de MyP4 y 23,8% (70) de MyP5. (Fig. 16).

Todos estos datos se encuentran recogidos en la tabla 11.

Tabla 11: Características anatomopatológicas de la pieza post-tratamiento

	n	%
Marcadores postquimioterapia	n (93)	%
Receptores Hormonales		
Positivo	67	72
Negativo	26	28
HER2		
Positivo	12	12,9
Negativo	81	87,1
KI67		
<14%	42	45,2
>14%	51	54,8
<20%	52	55,9
>20%	41	44,1
	n	%
CARGA RCB	294	
-pCR	63	21,4
-RCB I	36	12,2
-RCB II	131	44,6
-RCB III	64	21,8
Miller y Payne:	294	
1	19	6,5
2	35	11,9
3	93	31,6
4	77	26,2
5	70	23,8

4.2 Estadística analítica de factores relacionados con respuesta a quimioterapia

4.2.1 Sistema RCB

4.2.1.1 Relación con la edad de la paciente

Se observó relación estadísticamente significativa entre el sistema RCB y la edad de la paciente ($p=0,001$). Las pacientes jóvenes (<40 años) obtuvieron mejores resultados respecto a la respuesta a QTN con mayor tasa de pCR, principalmente en comparación con las pacientes mayores de 60 años, que fueron las que obtuvieron tasas de respuesta más pobre (tabla 12).

Tabla 12: Relación de la edad y el RCB

Edad	pCR	RCB-I	RCB-II	RCB-III
<40	18 (31%)	7 (12,1%)	22 (37,9%)	11 (19%)
40-60	36 (20,1 %)	22 (12,3 %)	92 (51,4 %)	29 (16,2 %)
>60	9 (15,8%)	7 (12,3%)	17 (29,8%)	24 (42,1%)

4.2.1.2 Relación con el estado reproductor

Aunque no encontramos diferencias significativas (tabla 13), cabe destacar que fue algo más frecuente la presencia de peor respuesta en las pacientes premenopáusicas.

Tabla 13: Relación del estado reproductor y el RCB

Estado Reproductor	pCR	RCB-I	RCB-II	RCB-III
Premenopáusica	36 (20,2 %)	23 (12,9 %)	87 (48,9 %)	32 (18 %)
Postmenopáusica	27 (23,3 %)	13 (11,2 %)	44 (37,9 %)	32 (27,6 %)

4.2.1.3 Relación con el tamaño tumoral radiológico

No se observó relación estadísticamente significativa entre el sistema RCB y el tamaño tumoral.

4.2.1.4 Relación con el tipo histológico tumoral en la BAG previa.

Los resultados obtenidos mediante tablas de contingencia entre la relación del RCB y el tipo histológico de la BAG previa no fueron significativos, probablemente debido a la poca representación de variedades tumorales, siendo más del 95% de los casos de tipo carcinoma infiltrante ductal (no específico) (tabla 14).

No obstante es reseñable que ninguno de los 17 carcinomas lobulillares y ninguno de los 3 carcinomas mucinosos alcanzó una pCR. El único caso de carcinoma medular obtuvo una pCR.

Tabla 14: Relación con el tipo histológico tumoral en la BAG previa

Tipo Histológico	pCR	RCB-I	RCB-II	RCB-III
Ductal	62 (22,8%)	34 (12,5%)	121 (44,5 %)	55 (20,2 %)
Lobulillar	0 (0 %)	1 (5,9 %)	9 (52,9 %)	7 (41,2 %)
Mucinoso	0 (0 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)
Medular	1 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Micropapilar	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)

4.2.1.5 Relación con el grado histológico tumoral en la BAG previa

Al estudiar la relación entre el RCB y el grado histológico de la lesión se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) (tabla 15). Tanto los casos con pCR como los RCB-I fueron con más frecuencia tumores pobremente diferenciados / grado 3. Sin embargo, encontramos un porcentaje algo mayor de casos grado 1 y 2 histológico dentro del grupo de tumores con peor respuesta.

Tabla 15: Relación con el grado histológico tumoral en la BAG previa y el RCB

Grado	pCR	RCB-I	RCB-II	RCB-III
Bajo	1 (3 %)	1 (3 %)	21 (63,6 %)	10 (30,3 %)
Intermedio	19 (13 %)	15 (10,3 %)	73(50 %)	39 (26,7 %)
Alto	43 (37,4 %)	20 (17,4 %)	37 (32,2 %)	15 (13 %)

4.2.1.6 Relación con la inmunoexpresión de los RRHH (RE y RP) pre-tratamiento

Al comparar la RCB con la expresión de los receptores hormonales pre-QTN (tabla 16), observamos una relación significativa ($p < 0,001$), siendo la carga tumoral tras QTN mayor en los casos con RRHH positivos. Por otro lado, dentro de los tumores con pCR, existió un mayor porcentaje de casos RRHH negativos que en el grupo que expresaba dichos receptores (14,3 % frente al 7,1 % del total de las pacientes).

Tabla 16: Relación con la inmunoexpresión de los RRHH (RE y RP) pre-tratamiento y el RCB

RRHH	pCR	RCB-I	RCB-II	RCB-III
RRHH- pre-QTN	42 (51,9%)	6 (7,4%)	23 (28,4%)	10 (12,3 %)
RRHH+ pre-QTN	21 (9,9%)	30 (14,1 %)	108 (50,7 %)	54 (25,4 %)

4.2.1.7 Relación con el valor de HER2 pre-tratamiento

Cuando analizamos la carga RCB y estado de HER2 (tabla 17), se encontró una relación significativa ($p = 0,05$) entre ambas. Casi un 40% de los casos HER2 positivos alcanzaron una respuesta completa, mientras que esto solo sucedió en el 16,5% de los casos HER2 negativos.

Tabla 17: Relación con el valor de HER2 pre-tratamiento y el RCB

HER2	pCR	RCB-I	RCB-II	RCB-III
HER2- pre-QTN	38 (16.5 %)	25 (10.8 %)	112 (48.5 %)	56 (24.2 %)
HER2+ pre-QTN	25 (39.7 %)	11 (17.5 %)	19 (30.2 %)	8 (12.7 %)

4.2.1.8 Relación con el valor del índice con Ki67 pre-tratamiento

Al relacionar la RCB con el índice de proliferación Ki67, la mayoría de los casos que presenta un índice de proliferación bajo ($< 14\%$ o $< 20\%$) tuvieron peor respuesta a la QTN (tabla 18). Por el contrario, se apreció, dentro del grupo de tumores con mejor respuesta, un mayor porcentaje de casos de tumores de alto índice proliferativo ($> 14\%$ y $> 20\%$). Estos datos fueron estadísticamente significativos ($p = 0,003$).

Tabla 18: Relación entre el valor del índice con Ki67 pre-tratamiento y el RCB

Índice de proliferación	pCR	RCB-I	RCB-II	RCB-III
Ki67 <14 %pre-QTN	1 (2,2 %)	4 (8,7 %)	28 (60,9 %)	13 (28,3 %)
Ki67 >14 %pre-QTN	62 (25 %)	32 (12,9 %)	103 (41,5 %)	51 (20,6 %)
Ki 67 <20 pre-QTN	8 (8,4 %)	5 (5,3 %)	57 (60 %)	25 (26,3 %)
Ki 67 >20%pre-QTN	55 (27,6 %)	31 (15,6 %)	74 (37,2 %)	39 (19,6 %)

4.2.1.9.1 Relación con el subtipo molecular subrogado inmunohistoquímico

En la relación al subtipo intrínseco, obtuvimos resultados con valores significativos (tabla 19.1), observando una peor respuesta a QTN en los casos con fenotipo luminal A.

No obstante, el grupo Luminal (A y B) mostró una peor respuesta frente al resto de los fenotipos. Los subtipos TN y HER2+ presentaron mejor respuesta al tratamiento, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 19.1: Relación con el subtipo molecular subrogado inmunohistoquímico y el RCB

Subtipo	pCR	RCB-I	RCB-II	RCB-III
Luminal A	1 (2,3 %)	4 (9,1 %)	26 (59,1 %)	13 (29,5 %)
Luminal B	13 (9,2 %)	18 (12,8 %)	73 (51,8 %)	37 (26,2 %)
TN	25 (48,1 %)	4 (7,7 %)	15 (28,8 %)	8 (15,4 %)
HER2+	24 (42,1 %)	10 (17,5 %)	17 (29,8 %)	6 (10,5 %)

4.2.1.9.2 Relación con el subtipo molecular determinado por Prosigna

En la relación al subtipo molecular según Prosigna, obtuvimos resultados con valores significativos ($p < 0,001$) de forma similar a lo observado con el subtipo subrogado inmunohistoquímico. Los casos con fenotipo luminal A obtuvieron bajas tasas de pCR, mientras que los subtipos TN y HER2+ presentaron mejor respuesta al tratamiento (tabla 19.2).

Tabla 19.2: Relación con el subtipo molecular determinado por Prosigna y el RCB

Subtipo	pCR	RCB-I	RCB-II	RCB-III
Luminal A	2 (3,5%)	5 (8,8%)	39 (68,4%)	11 (19,3%)
Luminal B	8 (7%)	18 (15,8%)	51 (44,7%)	37 (32,5%)
TN	23 (41,8%)	7 (12,7%)	17 (31%)	8 (14,5%)
HER2+	26 (38,2%)	15 (22,1%)	18 (26,5%)	9 (13,2%)

4.2.2 Sistema MyP

4.2.2.1 Relación con la edad de la paciente

No se obtuvieron resultados significativos en relación con la edad y el sistema de Miller y Payne. No obstante, las pacientes jóvenes (< 40 años) obtuvieron mejores resultados respecto a la respuesta a QTN con mayor tasa de pCR, principalmente en comparación con las pacientes mayores de 60 años, que fueron las que obtuvieron tasas de respuesta más pobre.

4.2.2.2 Relación con el estado reproductor

Aunque no se observó relación estadísticamente significativa entre los grados del sistema MyP y el estado reproductor, las pacientes postmenopáusicas tuvieron una repuesta ligeramente peor al tratamiento neoadyuvante (tabla 20).

Tabla 20: Relación con el estado reproductor y el MyP

Estado Reproductor	MyP 1	MyP 2	MyP 3	MyP 4	MyP 5
Premenopáusica	11 (6,2 %)	20 (11,2 %)	61 (34,3 %)	47 (26,4 %)	39 (21,9 %)
Postmenopáusica	8 (6,9 %)	15 (12,9 %)	32 (27,6 %)	30 (25,9 %)	31 (26,7 %)

4.2.2.3 Relación con el tamaño tumoral radiológico

No se observó relación estadísticamente significativa entre los grados del sistema MyP y el tamaño tumoral radiológico previo tratamiento.

4.2.2.4 Relación con el tipo histológico tumoral en la BAG previa.

Los resultados obtenidos mediante tablas de contingencia en la relación de las categorías del sistema de Miller y Payne y el tipo histológico de la BAG previa no fueron significativos debido a la escasa presencia de tipos histológicos no ductales (tabla 21). No obstante, la mayor parte de los carcinomas ductales se agruparon en las categorías de mejor respuesta MyP 3, MyP 4 y MyP 5, mientras que no se observó pCR en carcinoma lobulillar ni en carcinoma de tipo mucinoso.

Tabla 21: Relación del sistema MyP con el tipo histológico tumoral en la BAG previa

TIPO HISTOLÓGICO	MyP 1	MyP 2	MyP 3	MyP 4	MyP 5
Ductal	18 (6,6 %)	27 (9,9%)	87 (32 %)	71 (26,1 %)	69 (25,4 %)
Lobulillar	1 (5,9 %)	5 (29,4 %)	6 (35,3 %)	5 (29,4 %)	0 (0 %)
Mucinoso	0 (0 %)	2 (66,7 %)	0 (0 %)	1 (33,3 %)	0 (0 %)
Medular	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
Micropapilar	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

4.2.2.5 Relación con el grado histológico tumoral en la BAG previa

Cuando analizamos la relación entre los grados del sistema MyP y el grado histológico (tabla 22), se apreció que los tumores que peor respondieron a la QTN, fueron con más frecuencia bien diferenciados y se encontró un mayor porcentaje de casos pobremente diferenciados y de grado intermedio dentro del grupo de tumores con mejor respuesta. Los resultados mostraron una alta significación estadística ($p < 0,001$).

Tabla 22: Relación del sistema MyP con el grado histológico tumoral en la BAG previa

Grado	MyP 1	MyP 2	MyP 3	MyP 4	MyP 5
Bajo	6 (18,2 %)	5 (15,2 %)	13 (39,4 %)	8 (24,2 %)	1 (3 %)
Intermedio	5 (3,4 %)	23 (15,8 %)	55 (37,7 %)	41 (28,1 %)	22 (15,1 %)
Alto	8 (7,0 %)	7 (6,1 %)	25 (21,7 %)	28 (24,3 %)	47 (40,9 %)

4.2.2.6 Relación con la inmunexpresión de los RRHH (RE y RP) pre-tratamiento

Al cuantificar la carga tumoral mediante el sistema de MyP y relacionarla con la expresión de receptores hormonales pre-QTN (tabla 23), hemos observado de forma

estadísticamente significativa ($p < 0,001$) que los tumores que más expresaron éstos receptores, respondieron peor a la QTN frente al grupo que no inmunoexpresaron RRHH. En la categoría de respuesta completa, existió un mayor porcentaje de casos RRHH negativos que en el grupo que expresó dichos receptores (55,6 % frente al 11,7 %).

Tabla 23: Relación con la inmunoexpresión de los RRHH (RE y RP) pre-tratamiento y el sistema MyP

RRHH	MyP 1	MyP 2	MyP 3	MyP 4	MyP 5
RRHH-pre-QTN	4 (4,8 %)	2 (2,5 %)	14 (17,3 %)	16 (19,8 %)	45 (55,6 %)
RRHH+pre-QTN	15 (7 %)	33 (15,5 %)	79 (37,1 %)	61 (28,6 %)	25 (11,7 %)

4.2.2.7 Relación con el valor de HER2 pre-tratamiento

Cuando analizamos las categorías del sistema MyP y la expresión pre-tratamiento de HER2 (tabla 24), existió una relación significativa ($p < 0,001$) entre ambas, alcanzando la respuesta completa el 46,6% de los casos HER2 positivos por solo un 17,7% de los casos HER2 negativos. Por el contrario, la respuesta fue muy escasa o pobre (MyP1 y MyP2) en el 20,3% de las pacientes con tumores HER2 negativos, por solo 11,1% de los HER2 positivos.

Tabla 24: Relación con el valor de HER2 pre-tratamiento y el sistema MyP

	MyP 1	MyP 2	MyP 3	MyP 4	MyP 5
HER2- pre-QTN	17 (7,4 %)	30 (13,0 %)	83 (35,9%)	60 (26,0 %)	41 (17,7 %)
HER2+ pre-QTN	2 (3,2 %)	5 (7,9%)	10 (15,9 %)	17 (27,0 %)	29 (46,0 %)

4.2.2.8 Relación con el valor del índice con Ki67 pre-tratamiento

En cuanto a la relación entre la carga tumoral mediante el sistema de MyP y el índice proliferativo se encontraron diferencias significativas ($p = 0,002$) (tabla 25).

Cabe destacar que el índice proliferativo con Ki67, tanto usando el punto de corte del 14%, como el del 20%, existieron diferencias significativas que relacionaron los tumores con mayor índice proliferativo con mejor respuesta a la QTN (para valores de índice de proliferación con Ki67 superiores a 14% y 20% respectivamente).

Tabla 25: Relación con el valor del índice con Ki67 pre-tratamiento y el sistema MyP

Índice de proliferación	MyP 1	MyP 2	MyP 3	MyP 4	MyP 5
Ki67 <14% pre-QTN	3 (6,5 %)	12 (26,1 %)	17 (37 %)	12 (26,1 %)	2 (4,3 %)
Ki67 >14 %pre-QTN	16 (6,4 %)	23 (9,3%)	76 (30,6 %)	65 (26,3%)	68 (27,4 %)
Ki 67 <20 pre-QTN	8 (8,4 %)	14 (14,7 %)	39 (41,1 %)	25 (26,3%)	9 (9,5 %)
Ki 67 >20%pre-QTN	11 (5,5 %)	21 (10,6 %)	54 (27,1 %)	52 (26,1 %)	61 (30,7 %)

4.2.2.9.1 Relación con el subtipo molecular subrogado inmunohistoquímico

Cuando los tumores fueron luminal A o B respondieron peor a la QTN que los TN o los HER2+, como se puede observar en la tabla 26.1 (p<0,001).

Tabla 26.1: Relación del subtipo molecular subrogado inmunohistoquímico con el sistema MyP

Subtipo	MyP 1	MyP 2	MyP 3	MyP 4	MyP 5
Luminal A	5 (11,4 %)	12 (27,3 %)	16 (36,4%)	10 (22,7 %)	1 (2,3 %)
Luminal B	9 (6,4 %)	18 (12,8%)	57 (40,4%)	42 (29,8%)	15 (10,6%)
TN	4 (7,7 %)	1 (1,9%)	11(21,2 %)	10 (19,2%)	26 (50%)
HER2+	1 (1,8 %)	4 (7 %)	9 (15,8 %)	15 (26,3%)	28 (49,1 %)

4.2.2.9.2 Relación con el subtipo molecular determinado por Prosigna

Al igual que con el subtipo subrogado a inmunohistoquímica, los tumores luminal A o B respondieron peor a la QTN y hubo mejor respuesta en los TN o los HER2+, como se puede observar en la tabla 26.2 (p<0,001).

Tabla 26.2: Relación del subtipo molecular determinado por Prosigna con el sistema MyP

Subtipo	MyP 1	MyP 2	MyP 3	MyP 4	MyP 5
Luminal A	8 (14%)	10 (17,5%)	20 (35,2%)	15 (26,3%)	4 (7%)
Luminal B	6 (5,3%)	18 (15,8%)	48 (42,1%)	35 (30,7%)	7 (6,1%)
TN	6 (10,9%)	4 (7,3%)	8 (14,6%)	6 (10,8%)	31 (56,4%)
HER2+	1 (1,5%)	4 (5,9%)	12 (17,7%)	18 (26,4%)	33 (48,5%)

4.3 Estudio de supervivencia

4.3.1 Supervivencia global

La supervivencia global media estimada de nuestra serie se situó en los 103,059 meses (IC 95 %: 97,973-108,144) (fig. 18). Al finalizar nuestro estudio, 254 (86,4 %) pacientes permanecieron vivas sin enfermedad, 19 (6,5 %) vivos con enfermedad, 21 (7,1%) habían fallecido.

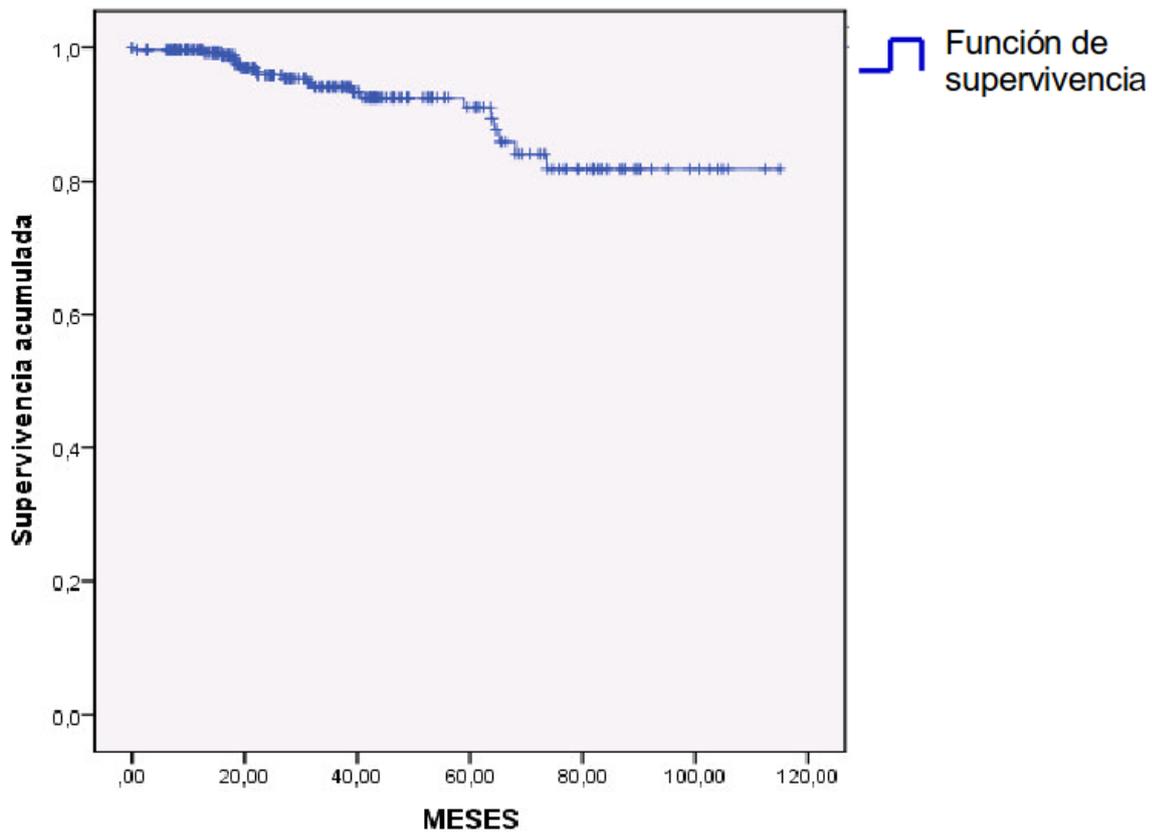


Figura18: Curva de Supervivencia global

4.3.2 Relación entre supervivencia y la edad de la paciente

En el caso de las pacientes menores de 40 años y mayores de 60 años tuvieron peores datos con una supervivencia media estimada de 95,027 meses (IC 95 %: 86,595-103,458) y de 92,427 meses (IC 95 %: 82,997-101,857) respectivamente, frente a los 103,087 meses (IC 95 %: 95,393-108,781) de los casos con pacientes entre 40 y 60 años, que presentaron mejores resultados. Estos datos no mostraron significación estadística (fig. 19).

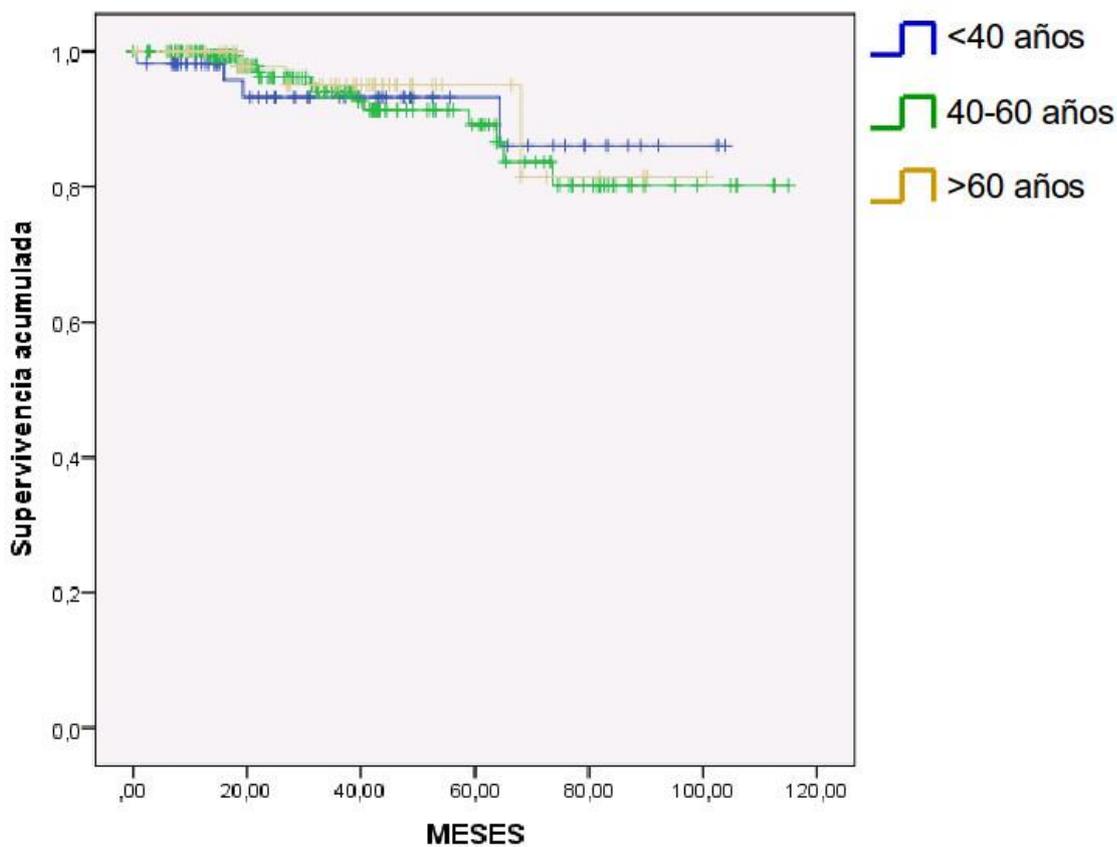


Figura 19: Curvas de supervivencia según edad

4.3.3 Relación entre supervivencia y el estado reproductor

No hubo diferencias significativas con respecto a la supervivencia según el estado reproductor. En aquellas pacientes con estado pre-perimenopáusico fue de 101,314 meses (IC 95 %: 95,256-107,372) frente a los 101,981 meses (IC 95 %: 97,973-111,007) de los casos con estado postmenopáusico (fig. 20).

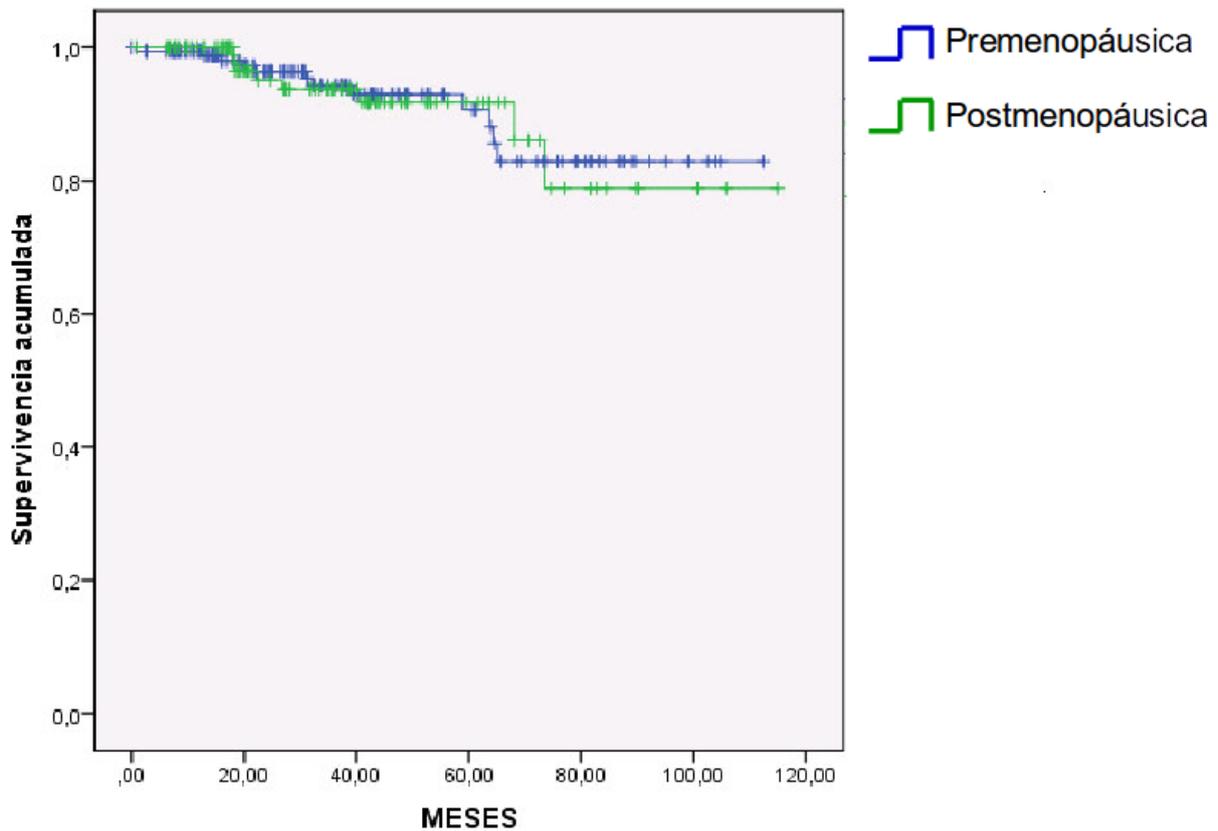


Figura 20: Curvas de supervivencia según estado reproductor

4.3.4 Relación entre supervivencia y el tamaño tumoral radiológico

Las pacientes con los tumores de menor tamaño (< 2cm) de nuestro estudio presentaron los peores datos de supervivencia. Los tumores menores o iguales a 2 cm mostraron una supervivencia media estimada de 70,381 meses (IC 95 %: 63,877-76,886). Por su parte, los tumores con tamaños mayores de 2 cm tuvieron una supervivencia media de 103,505 meses (IC 95 %: 98,234-108,777) (fig. 21). Sin embargo, la relación no fue significativa.

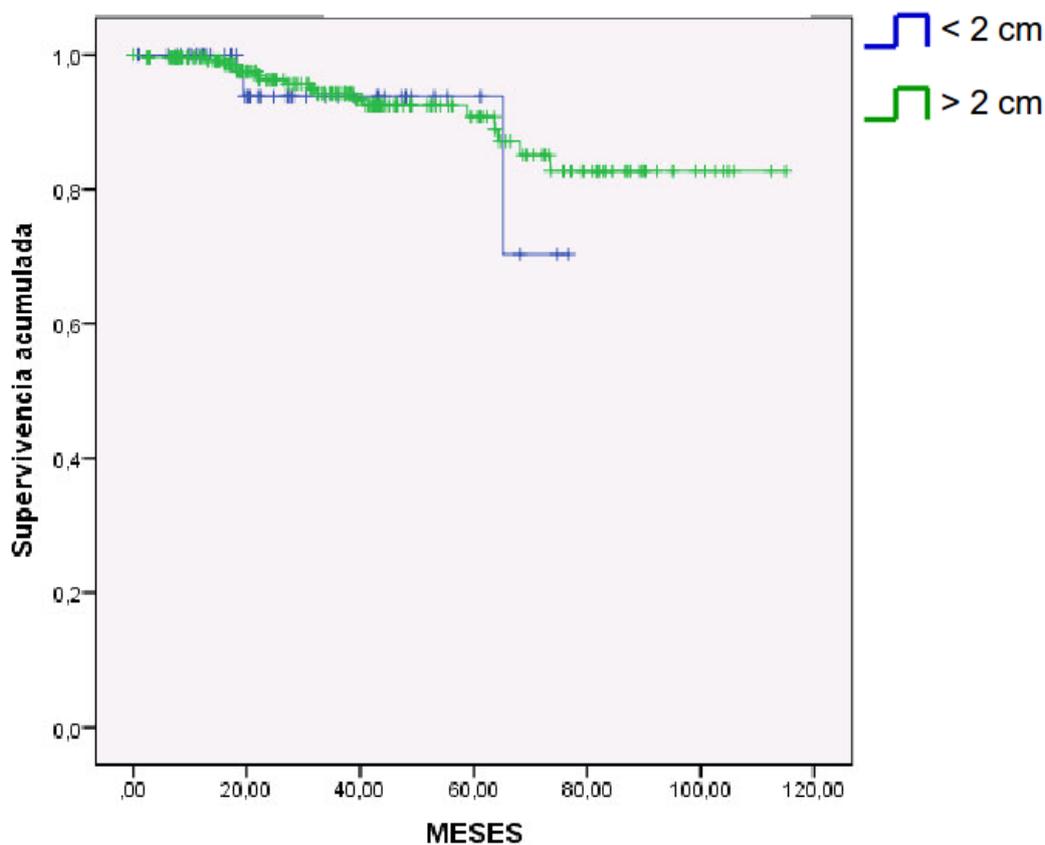


Figura 21: Curvas de supervivencia según tamaño tumoral radiológico

4.3.5 Relación entre supervivencia y el grado histológico de la biopsia previa

En los casos con grado histológico bajo hubo una mayor supervivencia frente a los casos con grado histológico alto. Aquellas pacientes con tumores de grado intermedio obtuvieron una supervivencia intermedia frente al grado histológico 1 y 3. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p=0,04$) (fig. 22).

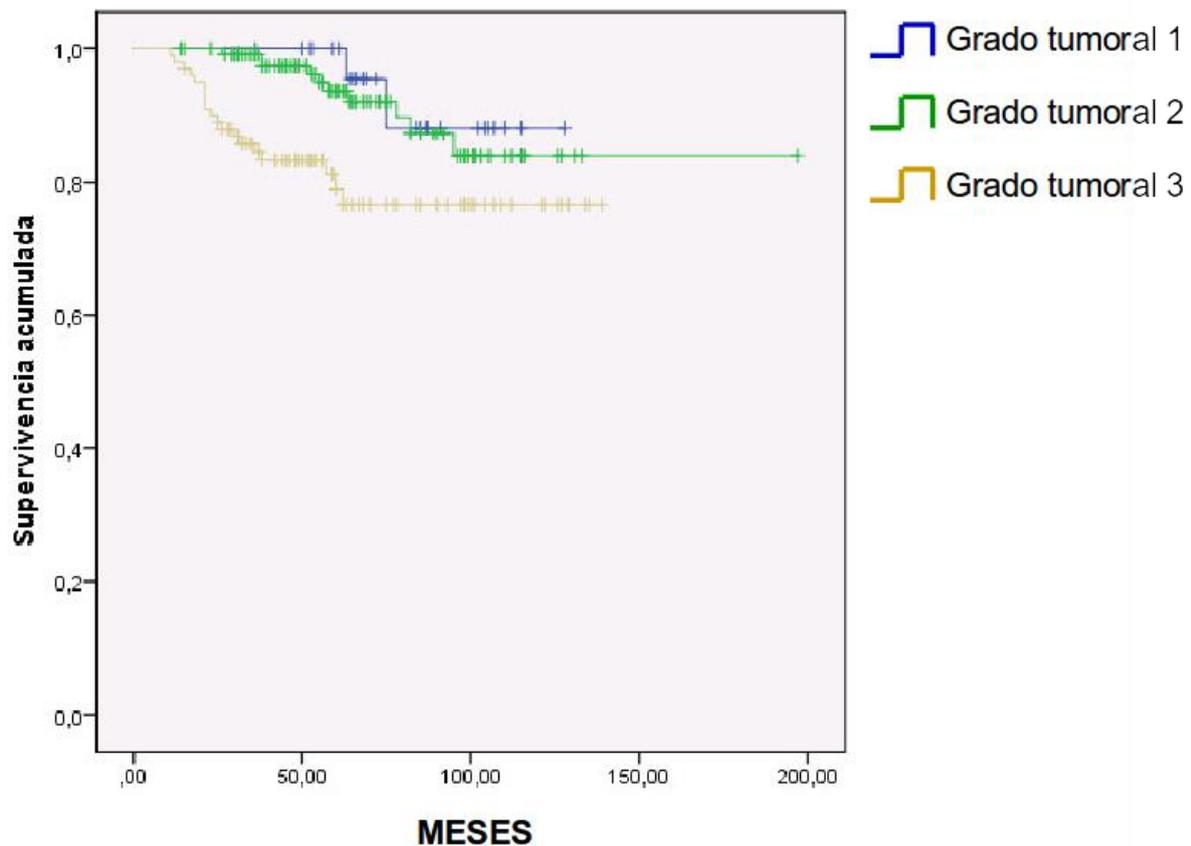


Figura 22: Curvas de supervivencia según grado histológico de la biopsia previa

4.3.6 Relación entre supervivencia y la inmunexpresión de los Receptores Hormonales

No obtuvimos diferencias significativas entre la supervivencia y la positividad o no a los RRHH (fig. 23), aunque los casos positivos presentaron una supervivencia ligeramente mayor.

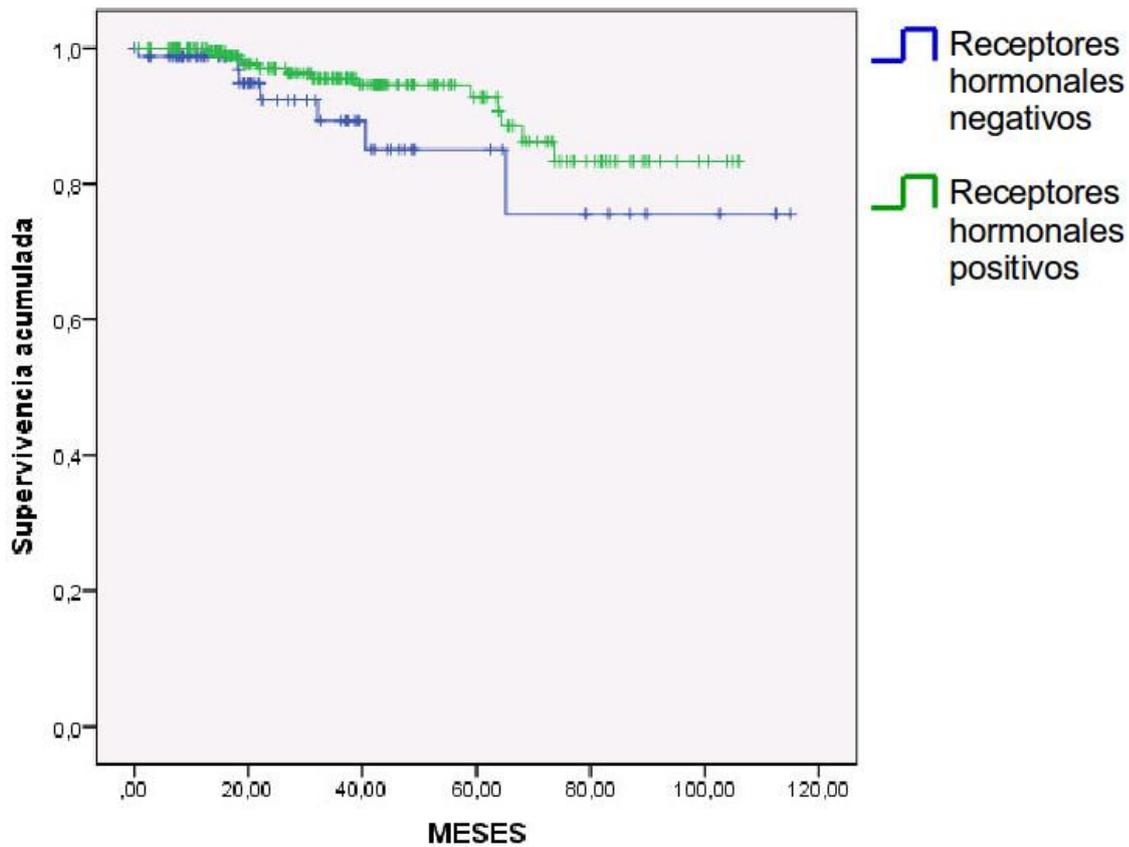


Figura 23: Curvas de supervivencia según la inmunexpresión de los RRHH

4.3.7 Relación entre supervivencia y el valor de HER2

En el caso de la expresión celular de HER2, las pacientes que presentaron positividad tuvieron peores datos de supervivencia media estimada frente a los casos con expresión negativa. Estos datos no mostraron significación estadística (fig. 24).

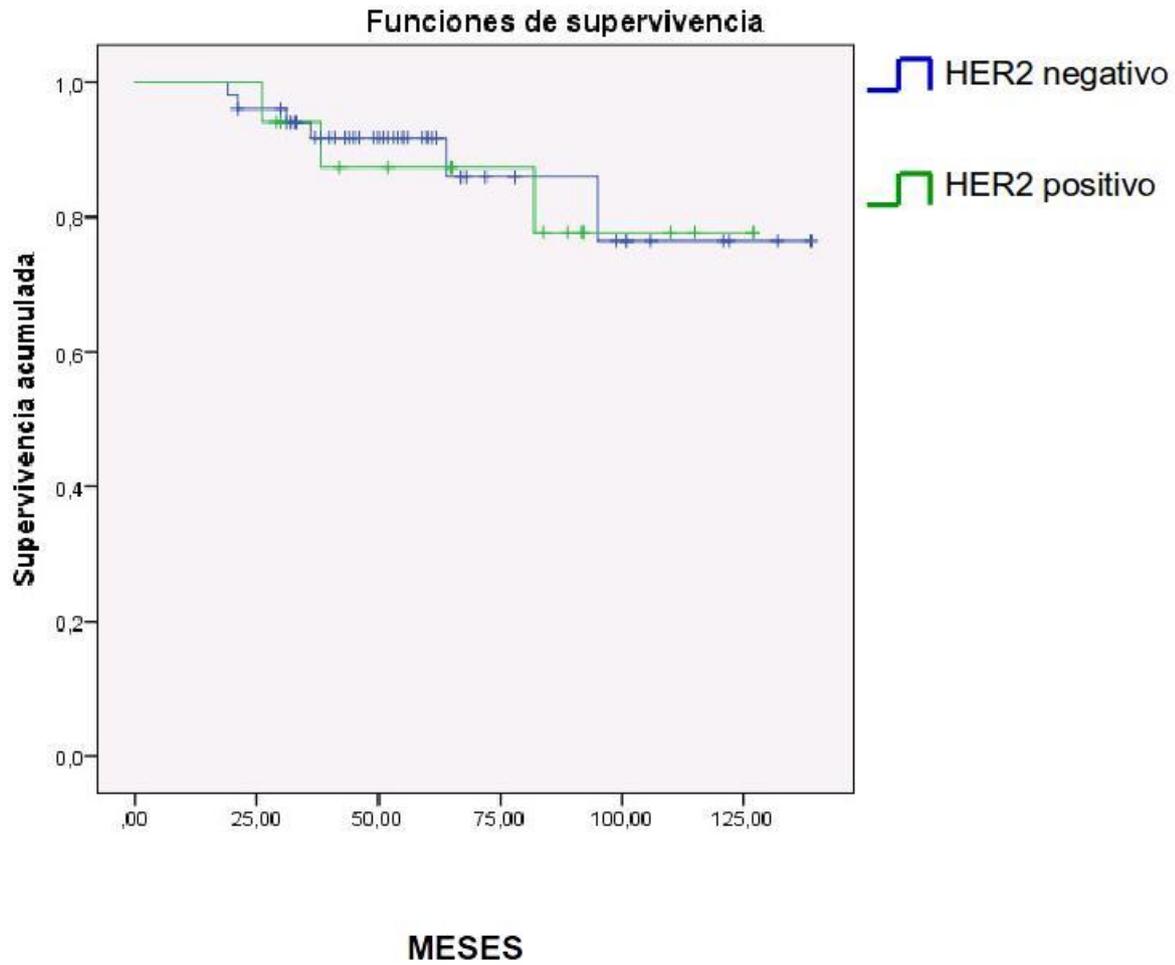


Figura 24: Curvas de supervivencia según el valor de HER2

4.3.8 Relación entre supervivencia y el valor del Ki67 (<14 % vs >14 % y <20 % vs >20%)

Encontramos diferencias significativas entre la supervivencia global específica y el índice de proliferación celular con Ki67. Los casos con índice de proliferación con $Ki67 > 14\%$ tuvieron una supervivencia media estimada destacadamente baja, mientras que los que mostraron un nivel de proliferación $Ki67 < 14\%$ presentaron mejores resultados (fig. 25) con relación estadísticamente significativa ($p=0,016$).

Además, obtuvimos los mismos resultados cuando se usó el punto de corte del 20% para comparar a los grupos de nuestra población. Aquellas pacientes con índice proliferativo alto ($Ki67 > 20\%$) mostraron una probabilidad de supervivencia menor que el grupo con índice proliferativo menor del 20% (fig. 26) con relación estadísticamente significativa ($p=0,023$).

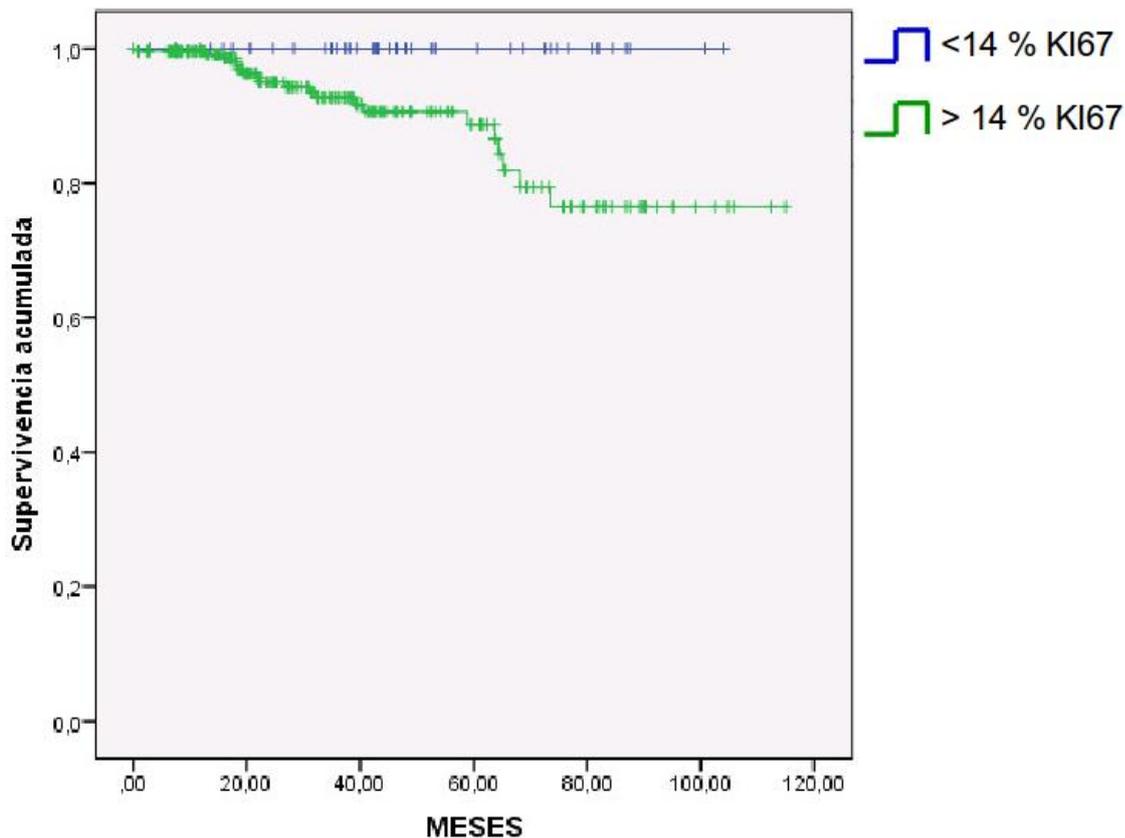


Figura 25: Curvas de supervivencia según el valor del Ki67 <14 % vs >14 %

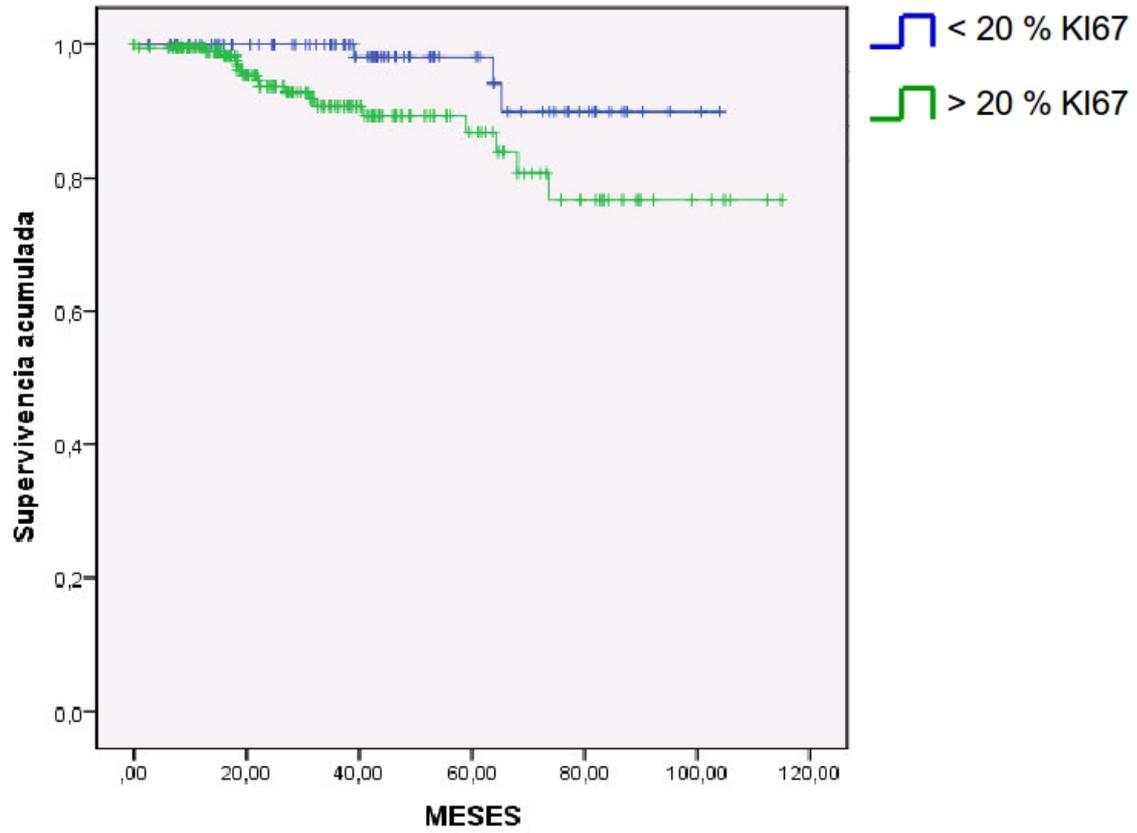


Figura 26: Curvas de supervivencia según el valor del Ki67 <20 % vs >20%

4.3.9.1 Relación entre supervivencia y la determinación de los subtipos intrínsecos subrogados inmunohistoquímicamente

Se observó una relación estadísticamente significativa entre el subtipo molecular (IHQ) y la supervivencia ($p = 0,001$) (fig. 27.1). Los carcinomas de subtipo Luminal A presentaron mayor supervivencia que el resto. Los Luminal B y HER2+ tuvieron una supervivencia intermedia y los TN mostraron el peor comportamiento.

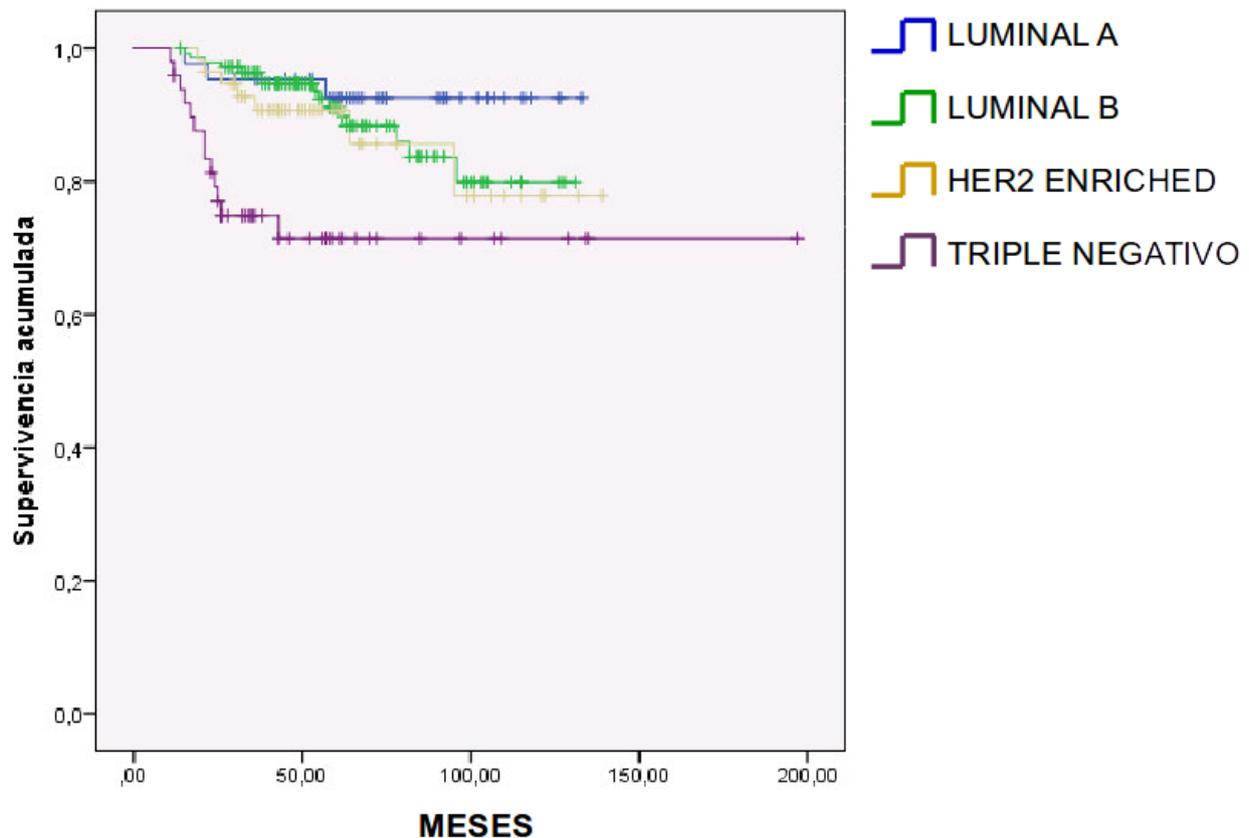


Figura 27.1: Relación entre supervivencia y la determinación de los subtipos intrínsecos subrogados inmunohistoquímicamente

4.3.9.2 Relación entre supervivencia y los subtipos moleculares determinados por PROSIGNA

Se observó una relación estadísticamente significativa entre el subtipo molecular y la supervivencia ($p < 0,001$) (fig. 27.2). Los resultados fueron similares a los que se obtuvieron con el subtipo intrínseco subrogado inmunohistoquímicamente. Los carcinomas de subtipo Luminal A presentaron mayor supervivencia que el resto. Los Luminal B y HER2+ tuvieron una supervivencia intermedia y los TN mostraron el peor comportamiento.

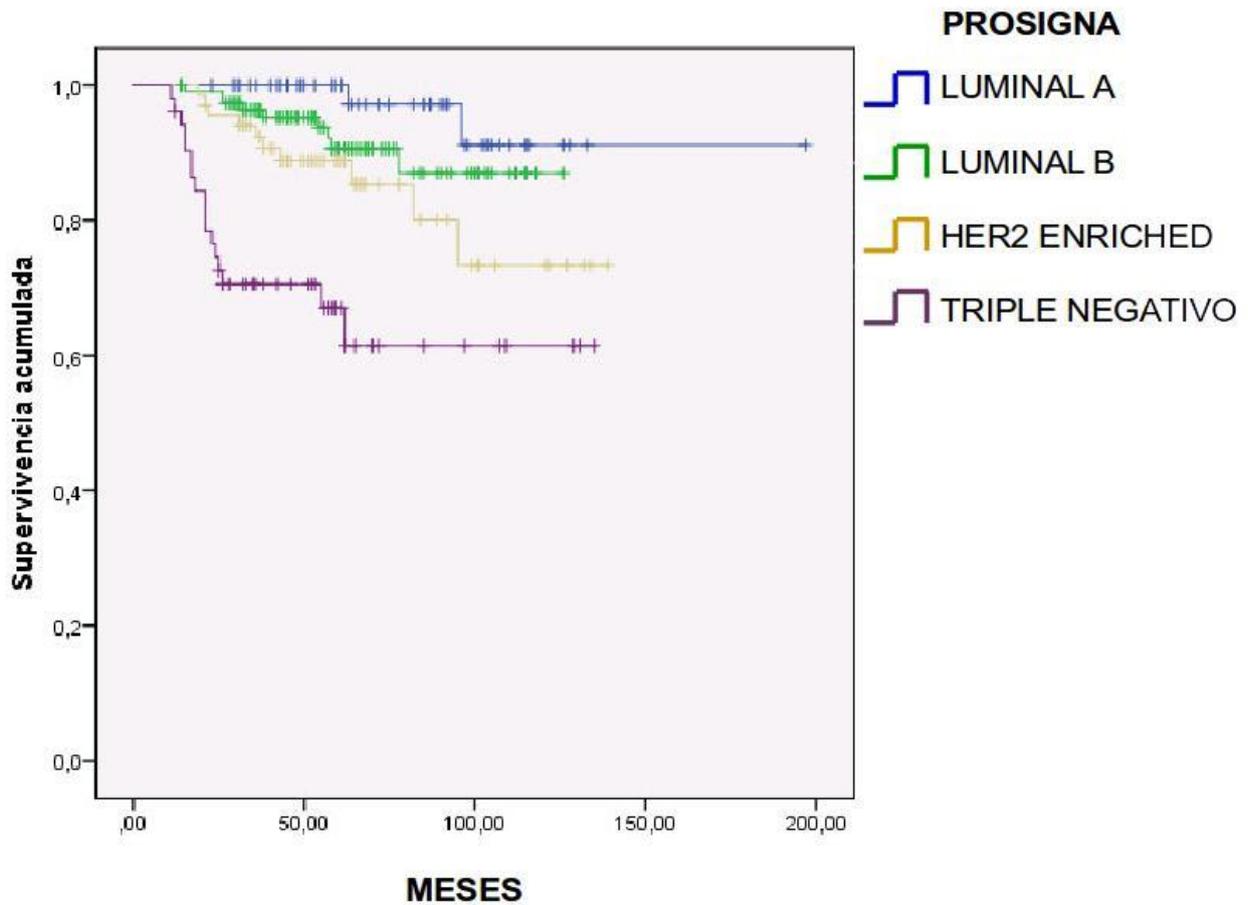


Figura 27.2: Relación entre supervivencia y la determinación de los subtipos intrínsecos (PROSIGNA)

Sin embargo, cuando se realizó el análisis de supervivencia dependiendo de la respuesta a QTN según RCB, se observó significación estadística únicamente para los grupos de casos con menor respuesta (RCB-II y RCB-III; $p < 0.000$ y $p < 0.000$, respectivamente). En ambos casos, los carcinomas de subtipo luminal A y B se comportaron mejor que los de subtipo Her2-enriched y TN o basal-like, siendo éstos últimos los de peor pronóstico (fig. 27.3 y 27.4).

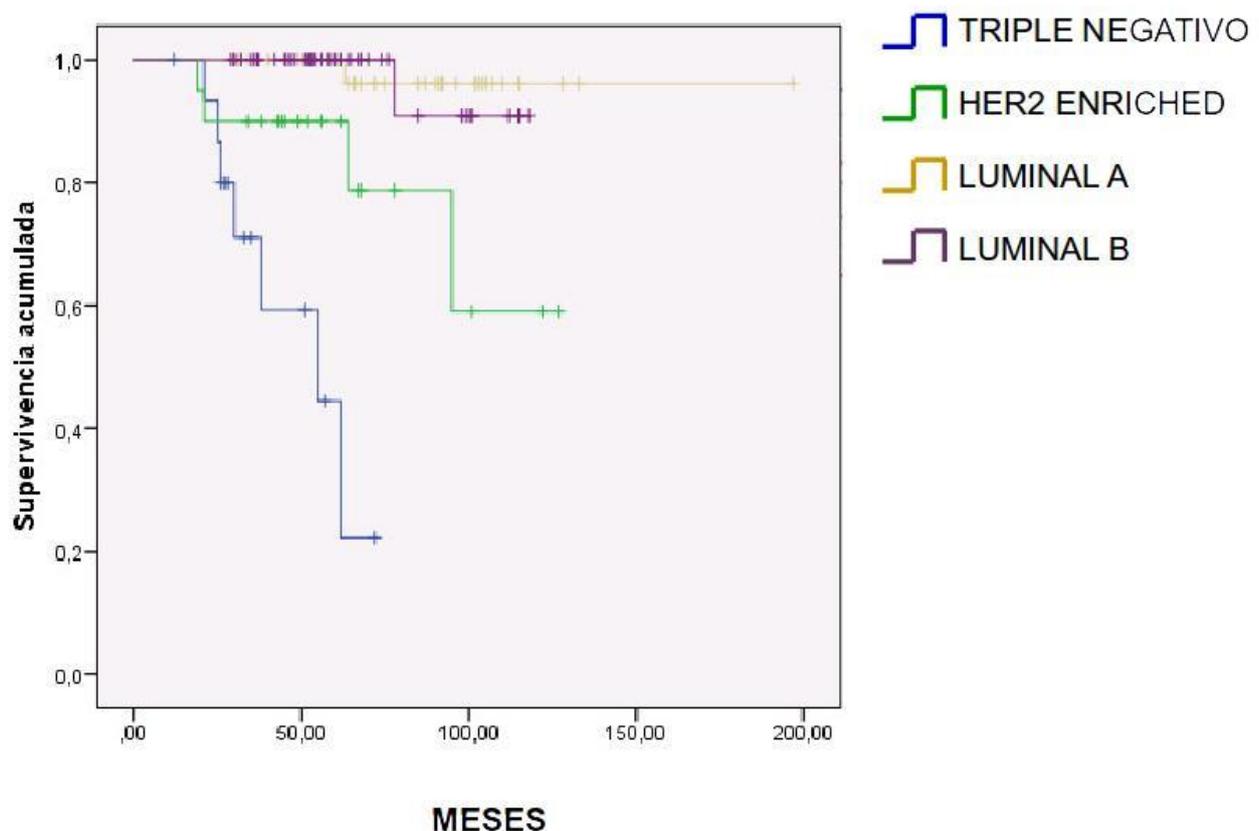


Figura 27.3: Relación entre supervivencia y subtipos moleculares determinados mediante PROSIGNA en casos con respuesta RCB-II

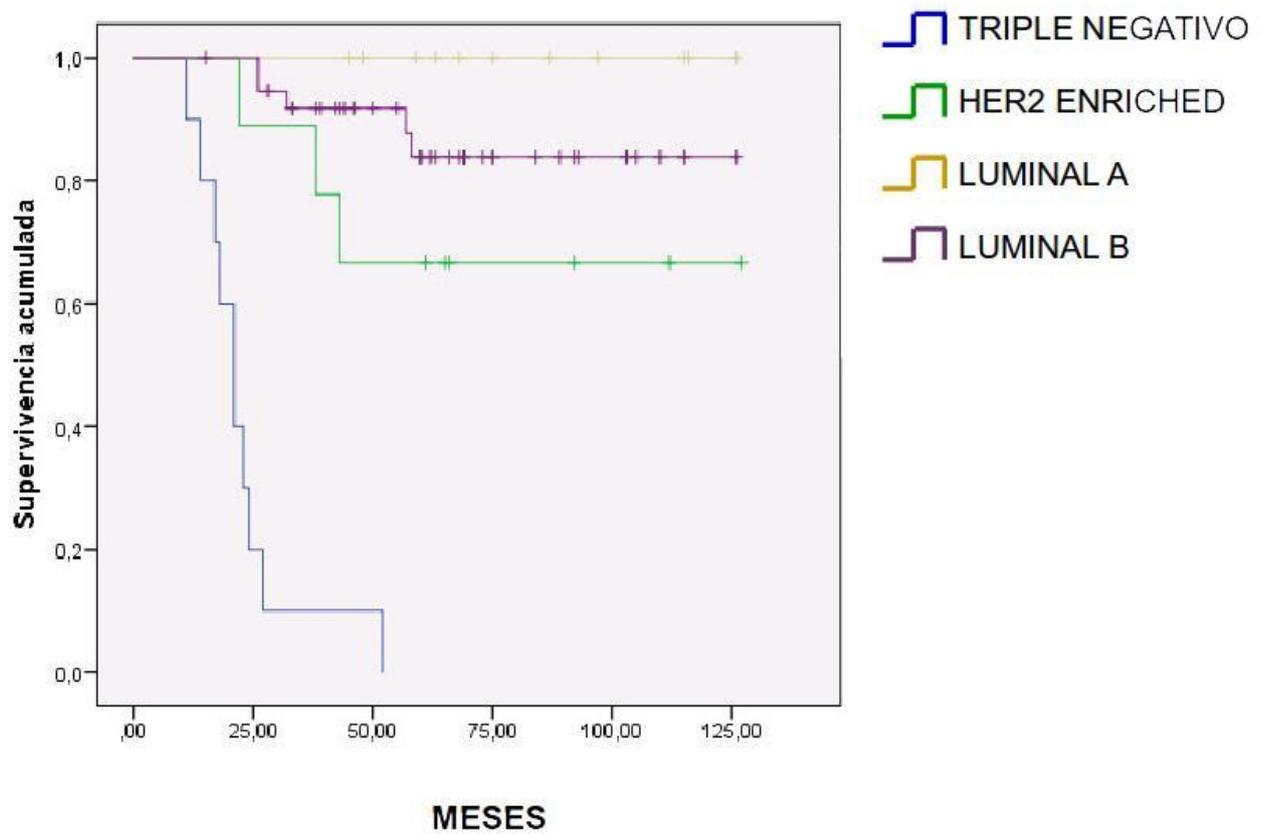


Figura 27.4: Relación entre supervivencia y subtipos moleculares determinados mediante PROSIGNA en casos con respuesta RCB-III

4.3.10 Relación entre supervivencia y categorías (sistema Miller y Payne)

Se observó una supervivencia mayor de las pacientes con tumores con categorías MyP de mejor respuesta, que aquellas de categoría con bajo número en esta escala (fig. 28). Estos datos no mostraron significación estadística.

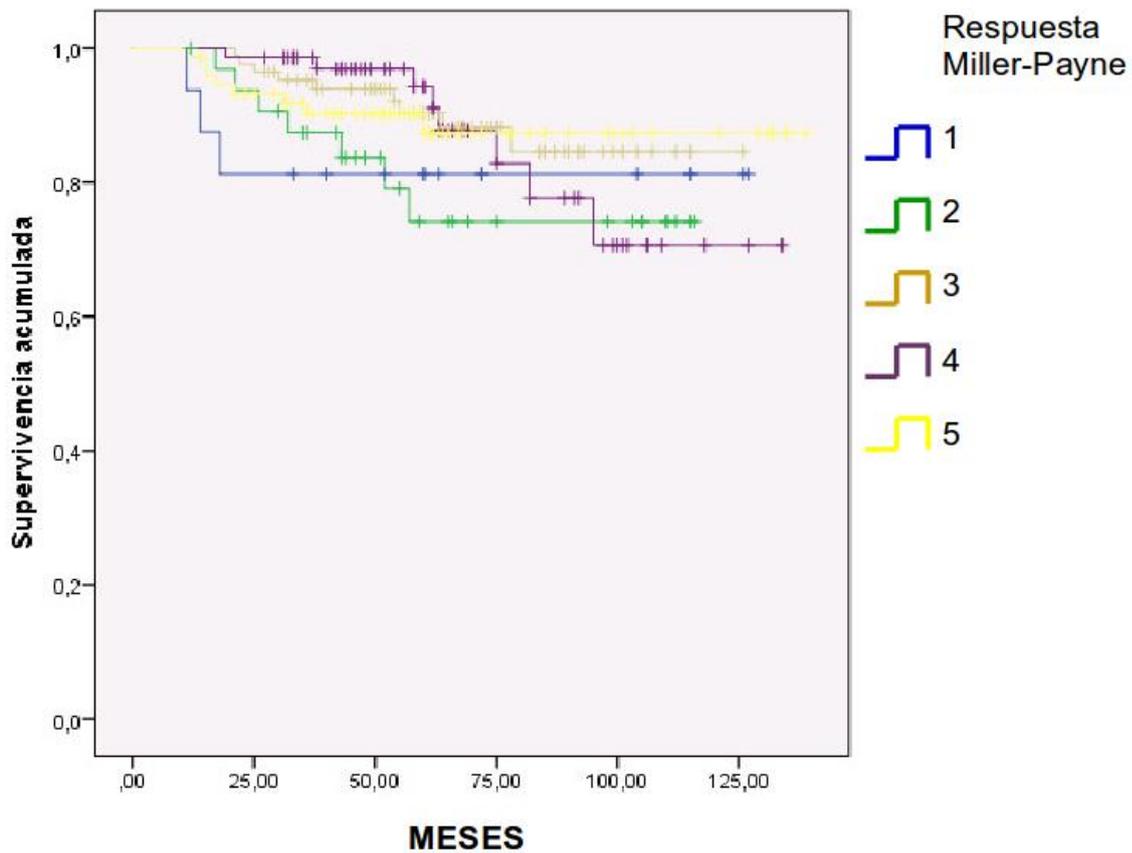


Figura 28: Curvas de supervivencia según categorías (sistema MyP)

4.3.11 Relación entre supervivencia y carga tumoral (sistema RCB)

En los casos con pCR, hubo una mayor supervivencia media significativamente estadística ($p=0,011$) frente a los casos con peor respuesta al tratamiento con QTN (RCB-III) (fig. 29).

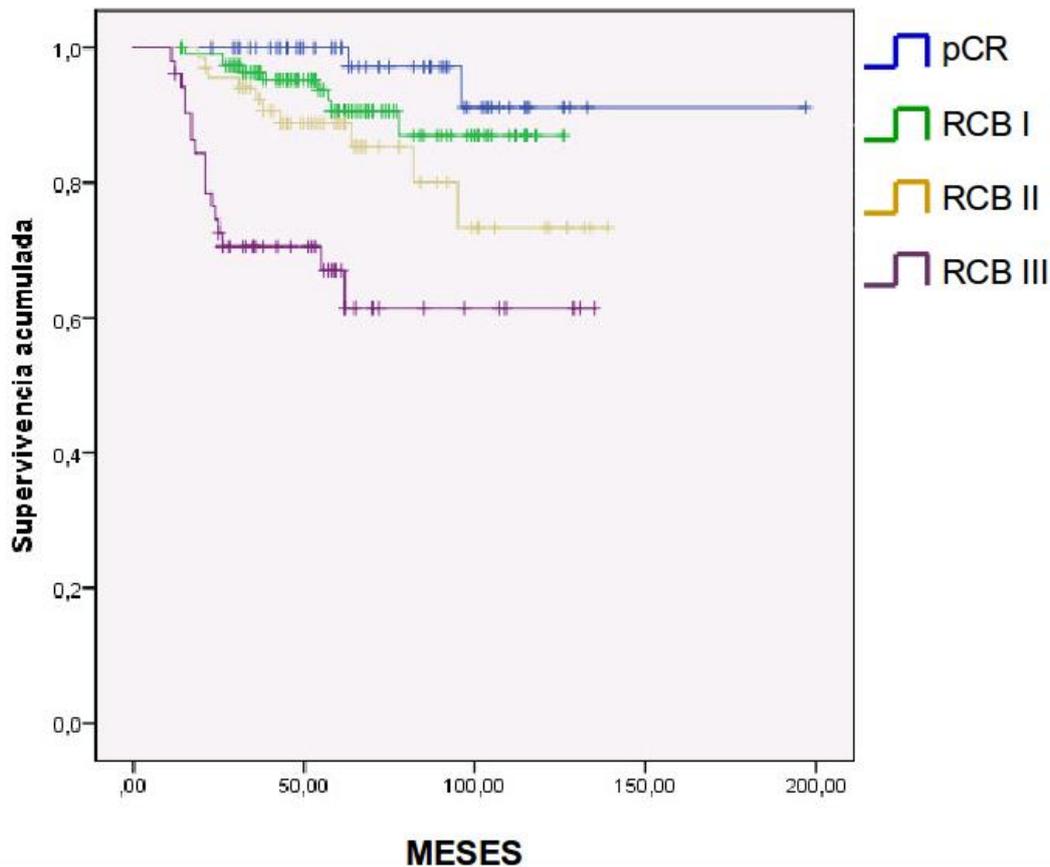


Figura 29: Curvas de supervivencia según carga tumoral (sistema RCB)
(0: pCR; 1: RCB-I, 2: RCB-II y 3: RCB-III)

4.3.12 Relación entre la supervivencia y los marcadores post-QTN

4.3.12.1 Relación entre la supervivencia y los RRHH post-QTN

Hemos obtenido diferencias significativas ($p=0,003$) entre la supervivencia y la positividad o no a los RRHH (fig. 30). Los casos que inmunoexpresaron los RRHH presentaron una supervivencia mayor.

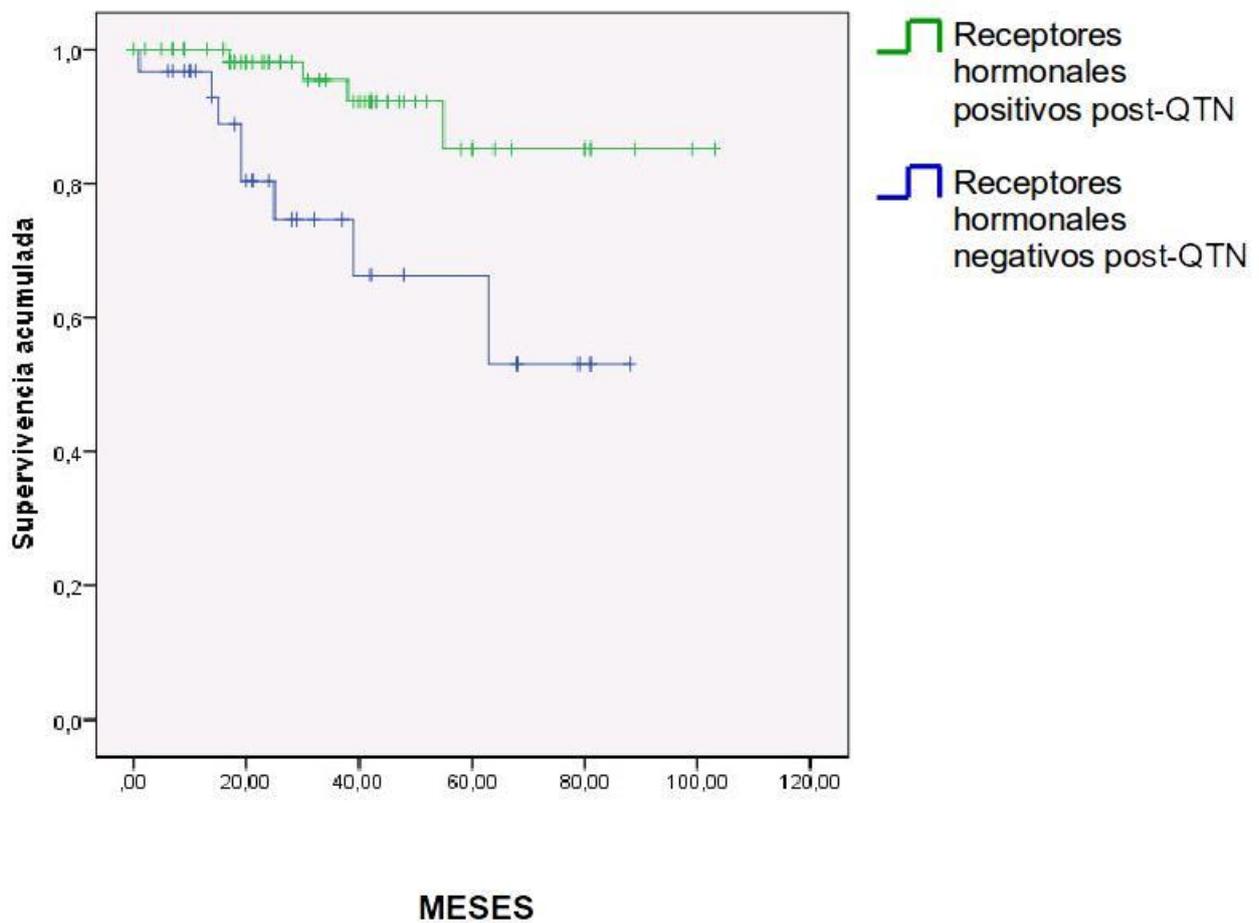


Figura 30: Curvas de supervivencia según RRHH post-QTN

4.3.12.2 Relación entre la supervivencia y el HER2 post-QTN

En el caso de la expresión celular de HER2, las pacientes que presentaron positividad tuvieron mejores datos de supervivencia media estimada frente a los casos con expresión negativa. Estos datos no mostraron significación estadística (fig. 31).

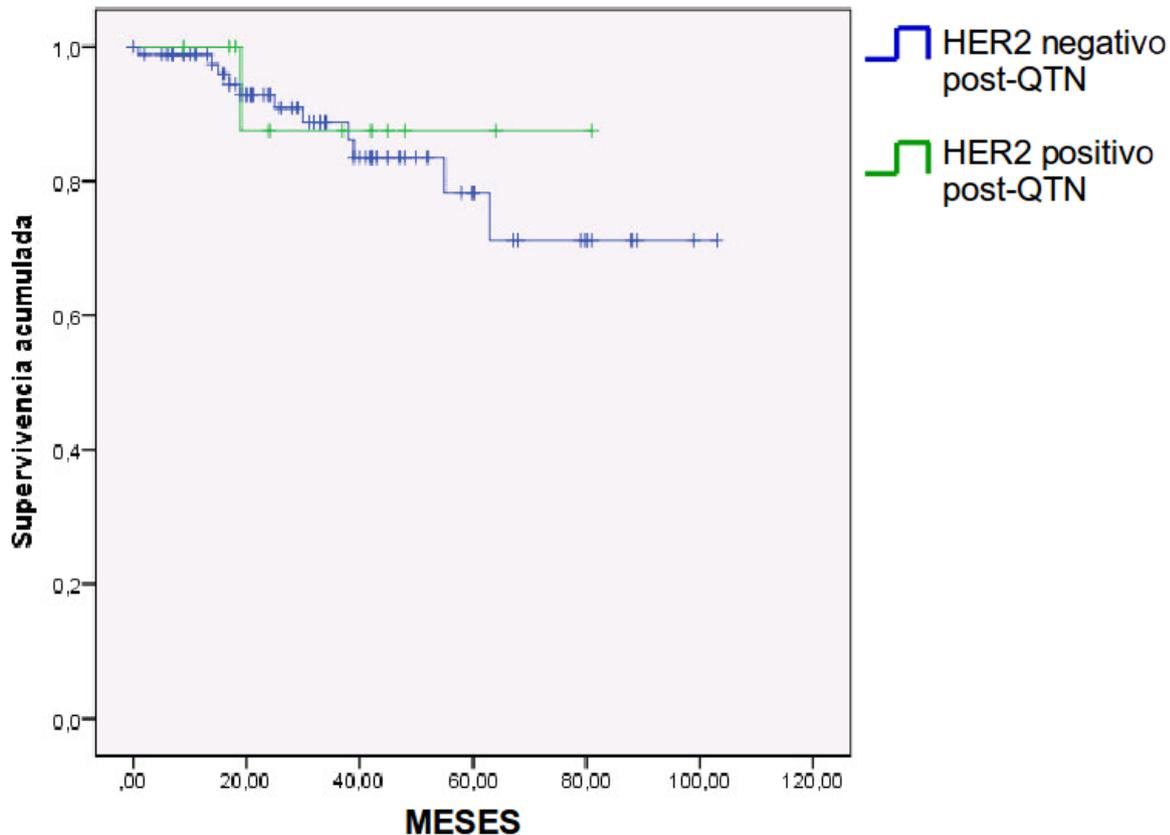


Figura 31: Curvas de supervivencia según HER2 post-QTN

4.3.12.3 Relación entre la supervivencia y el Ki67 post-QTN

Encontramos diferencias significativas entre la supervivencia global específica y el índice de proliferación celular con Ki67. Los casos con índice de proliferación con $Ki67 > 14\%$ tuvieron una supervivencia media estimada destacadamente baja, mientras que los que mostraron un nivel de proliferación $Ki67 < 14\%$ presentaron mejores resultados (fig. 32) con relación estadísticamente significativa ($p=0,012$).

Además, obtuvimos los mismos resultados cuando se usó el punto de corte del 20% para comparar a los grupos de nuestra población. Aquellas pacientes con índice proliferativo alto ($Ki67 > 20\%$) mostraron una probabilidad de supervivencia menor que el grupo con índice proliferativo menor del 20% (fig. 33) con relación estadísticamente significativa ($p=0,002$).

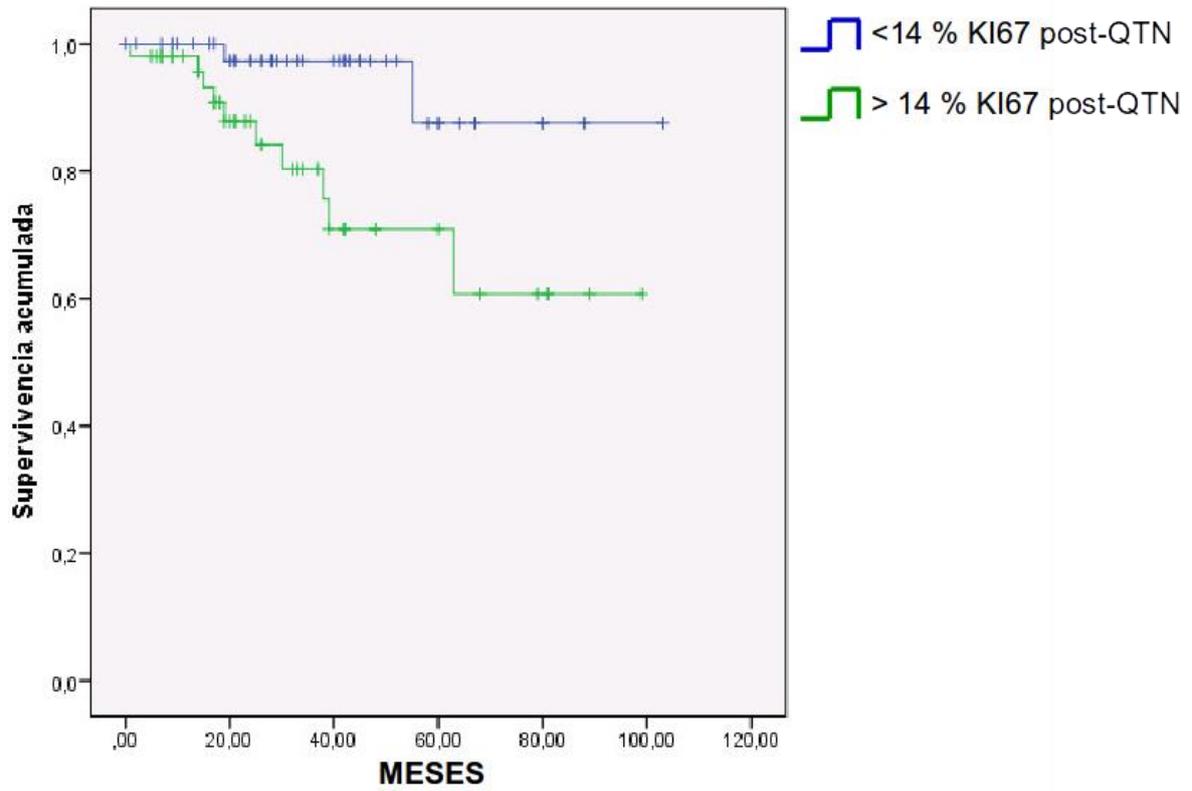
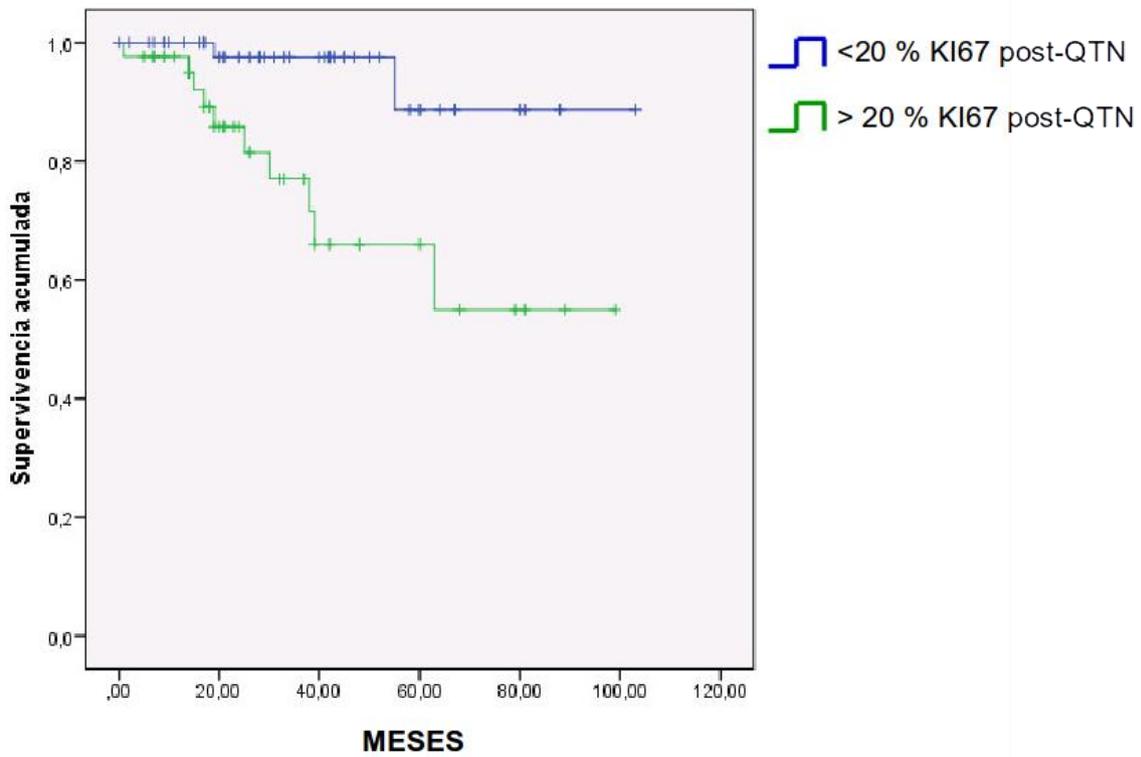


Figura 32: Curvas de supervivencia según Ki67 < y > del 14% post-QTN



33: Curvas de supervivencia según Ki67 < y > del 20% post-QTN

Figura

4.4 Estudio comparativo de marcadores inmunohistoquímicos pre y post-tratamiento

Para determinar cómo influye la quimioterapia en la inmunoexpresión, se compararon los valores de los marcadores inmunohistoquímicos mediante la estimación y el examen de la inmunoexpresión pre y post-tratamiento de Receptores de Estrógeno (RE), Receptores de Progesterona (RP), índice de proliferación (Ki67) y HER2; con los resultados expuestos en la tabla 27:

Tabla 27: Análisis de la comparación de la inmunoexpresión pre y post-tratamiento de los marcadores inmunohistoquímicos.

n (93)	CONVERTIDOS		NO CONVERTIDOS	
	Cambio a positivo	Cambio a negativo	Permanece positivo	Permanece negativo
RRHH	0	0	67	26
HER2	3	7	9	74
Ki67	Cambio a <14%	Cambio a >14%	Permanece <14%	Permanece >14%
	29	4	13	47

No hubo impacto alguno en el estado de los receptores hormonales tras QTN, sin embargo, existieron diferencias significativas con respecto al índice de proliferación con Ki67.

En nuestro estudio, la expresión de RRHH, disminuyó raramente después de la neoadyuvancia. El estado HER2 obtuvo cambios poco significativos tras tratamiento.

Tras valorar los casos, hubo una tendencia a la disminución tras QTN al comparar el valor del índice proliferativo pre y post-tratamiento, con 29 casos en total que pasaron de una cifra pre-QTN >14% a <14% tras QTN y tan sólo 4 casos con un índice proliferativo post-QTN >14% que tenían un valor <14% pre-tratamiento.

Capítulo 5

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres y su principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. A pesar del avance en los métodos de screening, que han facilitado el diagnóstico precoz de esta enfermedad maligna y el desarrollo de terapias más avanzadas, la tasa de incidencia y de mortalidad sigue aumentando.^{3,4} Por ello, se continúan estudiando los diferentes factores implicados en la biología de este tipo de cáncer e intentando descubrir las diferentes dianas sobre las que poder actuar para llegar a la curación de esta enfermedad.

El uso de la QTN como tratamiento primario se ha incrementado a lo largo de los años para tratar el carcinoma de mama. Dicha terapia sistémica, se ha convertido en una estrategia valiosa en el tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama, forma parte integral de la cura y ha permitido mejorar los resultados pronósticos de las pacientes. Actualmente, las indicaciones de la QTN han ampliado su alcance y cada vez más mujeres en estadio tumoral temprano con tumores resecables, se tratan con QTN.¹⁴

El tratamiento neoadyuvante ha sido utilizado en el carcinoma de mama localmente avanzado y en casos de carcinoma inicialmente inoperable. Más recientemente, esta estrategia se ha extendido a casos de cáncer de mama operable estadio II / III, especialmente para aumentar las posibilidades de tratamiento quirúrgico conservador.¹⁶ Sin embargo, sabemos que no todos los subgrupos de pacientes con cáncer de mama a los que se les administra QTN se benefician por igual de este tratamiento sistémico.

La neoadyuvancia permite además valorar la respuesta del tumor primario a un determinado tipo de quimioterapia y proporciona la oportunidad de cambiar el tratamiento en caso de falta de respuesta.¹¹⁹ Por ello, una de las áreas que se están desarrollando para conocer el comportamiento tumoral desde hace años es la evaluación de la respuesta a la QTN y es aceptado ampliamente el papel que juega el estudio anatomopatológico. De hecho, la respuesta histológica completa al tratamiento primario sigue siendo el factor pronóstico más importante con respecto a la supervivencia libre de enfermedad y a la supervivencia global. Conocer la respuesta histológica a la QTN puede permitir mejorar los futuros tratamientos.

Una de la ventaja de la QTN es que la respuesta al tratamiento puede ser observada directamente y se puede comparar la respuesta in vivo con la respuesta histológica. Estos resultados pueden tener un impacto significativo en la forma de integrar las diferentes terapias sistémicas y locorregionales.

Ya que las respuestas clínicas y patológicas a la QTN en el cáncer de mama son marcadores a corto plazo para obtener resultados a largo plazo, es importante identificar los factores biológicos que pueden predecir la respuesta a QTN. El estudio de dichos factores predictivos asociados a la probabilidad de respuesta histológica, puede contribuir al conocimiento y la evolución de los diferentes subgrupos del cáncer de mama.

La evaluación a la QTN fue objeto del estudio pionero de Chevallier et al ⁴⁹ que dividieron en categorías histológicas de respuesta a tratamiento, las muestras tumorales de piezas tras QTN. Posteriormente, se han desarrollado diversos métodos para la evaluación de la respuesta a la QTN, basadas en diversas perspectivas.¹²⁰ La clasificación de Miller y Payne es una de las que ha alcanzado mayor popularidad. En ella se estima la respuesta neoplásica a la QTN, mediante la valoración del tumor residual tras tratamiento⁵⁵ comparando la celularidad neoplásica postneoadyuvancia con la de BAG previa.⁷² Por otra parte, más recientemente Symmans et al⁶⁷ desarrollaron una metodología para medir la carga residual tumoral de la mama como una variable continua (índice RCB), basada en la dimensión tumoral primaria, la celularidad y el estado de los ganglios linfáticos tras QTN. Atendiendo al índice RCB se definen en categorías desde el RCB-0 (pCR) hasta el RCB-III (tumores quimiorresistente). Hoy en día, el sistema de clasificación RCB uno de los más recomendados a nivel internacional, ya que tiene significado pronóstico reproducible a largo plazo.⁶⁸ En nuestro conocimiento, no ha sido publicado acuerdo alguno entre estos métodos y su correlación con la supervivencia en cohortes prospectivas independientes.¹²⁰

En este estudio, hemos tratado de comparar las metodologías mencionadas para evaluar la respuesta al tratamiento así como la correlación con la supervivencia a largo plazo.¹²⁰ De forma remarcable, tras valorar la respuesta a la QTN basada en la metodología estratificada Miller y Payne⁵⁵ y de la clasificación de Symmans et al⁶⁷, encontramos que existía una alta correlación entre ellas. En nuestra población, la relación de la supervivencia con la clasificación de Symmans et al⁶⁷ fue significativa desde el punto de vista estadístico, sin embargo no fue estadísticamente significativa con el sistema de Miller y Payne. Tanto para el índice RCB como para el de MyP, los resultados fueron muy similares y se discriminó entre los grupos de una cohorte de pacientes, aunque ambos métodos (RCB y MyP) mostraron una capacidad moderada para clasificar a los pacientes de acuerdo a la media de supervivencia y al intervalo libre de enfermedad.

La respuesta patológica completa es un factor predictivo de supervivencia, si bien no hay consenso en la metodología de evaluación de este importante parámetro patológico y pueden aplicarse diferentes criterios de valoración.¹¹⁹ Ha sido demostrado consistentemente que la pCR es un factor de muy buen pronóstico y con beneficio a largo término, especialmente en los TTNN y HER2+.⁹⁰ Las pacientes con RRHH+ que alcanzan la pCR, independientemente del estado del HER2, tienen un mayor intervalo libre de enfermedad y un aumento en la media de la supervivencia global comparado con las que no alcanzan la pCR.

Durante mucho tiempo se han observado una serie de factores clínicos y variables histopatológicas en el cáncer de mama para evaluar el pronóstico y proponer una terapia adecuada. Estos factores se ven en un grupo de pacientes para cada categoría y para cada variable de riesgo. Aunque estas categorías de riesgo son más útiles para la evaluación del pronóstico en el cáncer de mama, el papel que juegan en determinar el pronóstico y evaluar el riesgo en un paciente individual es más limitado. Sin embargo, la identificación de factores que predicen la sensibilidad a QTN puede permitir potencialmente la adaptación individual al tratamiento.

En nuestro estudio se han valorado una serie de factores de las pacientes y su tumor previos al tratamiento y relacionado con la respuesta a QTN. Entre ellos, algunos que podríamos considerar factores clínicos.

Respecto a la edad, diversos estudios avalan que las pacientes jóvenes parecen tener tasas más altas de respuestas tras QTN.⁷⁵ Tal como demostraron Loibl et al⁹⁹, las mujeres muy jóvenes (menores de 35 años) se beneficiaron más de la QTN que las mujeres de mayor edad. Loibl et al⁹⁹ realizaron un meta-análisis con 8.949 pacientes,

donde verificaron que la tasa de pCR era significativamente mayor en las mujeres jóvenes (menores de 51 años) comparadas con aquellas más mayores (mayores de 51 años) (20% vs 13,5%). Sin embargo en otras investigaciones como la de Lee et al,¹²¹ no se encontró asociación de la edad con respecto a la pCR.

En nuestro estudio, en relación con la valoración mediante el sistema de Miller y Payne, las pacientes más jóvenes (menores de 40 años) obtuvieron los mejores resultados, aunque no fue de forma significativa. Por otro lado, al usar la carga tumoral RCB como valoración de la respuesta al tratamiento, las pacientes jóvenes (<40 años) obtuvieron mejores resultados, con mayor tasa de pCR, principalmente en comparación con las pacientes mayores de 60 años, que fueron las que obtuvieron tasas de respuesta más pobre ($p < 0,05$).

Es bien sabido que el estado reproductor influye en el cáncer de mama. Tanto los hábitos dietéticos y socioeconómicos están ejerciendo un efecto sinérgico para conducir la tendencia hacia la menarquia precoz, la menopausia tardía y el bajo número de niños. Consecuentemente, el número de ciclos menstruales y ovulaciones de una mujer se incrementan comparados con los del pasado. El tejido mamario es particularmente sensible a acumular lesiones precancerosas debido a este incremento de exposición a estrés hormonal.¹²²⁻¹²⁴

Con respecto al estado reproductor, la mayor parte de los carcinomas de mama están relacionados con la postmenopausia.¹²⁵ Sin embargo en nuestro estudio la mayor parte de las pacientes eran premenopáusicas (60,5%) y no hubo diferencias significativas con respecto la respuesta a la QTN tanto por el sistema RCB como por el de Miller y Payne. No hemos encontrado en la literatura datos a este respecto.

Algunos autores como en el estudio de Faneyte et al,³⁸ sostienen que los tumores de mayor tamaño responden mejor a la QTN. Sin embargo, Baron et al¹²⁶ sostuvieron que el tamaño tumoral no se relaciona con la pCR y además, que cuando el tumor es mayor de 5 cm, la probabilidad de pCR disminuye significativamente. No hemos observado en nuestro estudio una relación estadísticamente significativa con respecto al tamaño tumoral y la respuesta a la QTN.

Últimamente, los patólogos estudian en profundidad las variables anatomopatológicas de la BAG previa, ya que pueden proporcionar una importante información que ayude a determinar la indicación y tipo de tratamiento neoadyuvante.

Sobre el tipo histológico, en términos generales, el más estudiado ha sido el carcinoma ductal infiltrante / no específico, por su frecuencia. Aunque para los carcinomas

ductales la efectividad de la QTN ha sido comprobada, la eficacia y el pronóstico de otros subtipos minoritarios de carcinoma (con respecto a la QTN) es desconocida, por su rareza. Para estos tumores no ductales no existen regímenes de tratamiento estándar.

En un estudio, Nagao et al⁷⁸ evaluaron 62 subtipos no ductales de cáncer de mama y 500 carcinomas del tipo convencional. Nagao et al⁷⁸ demostraron que existen diferencias para los diversos tipos histológicos de carcinoma infiltrante de mama en el efecto clínico-patológico y en el resultado tras QTN y que esas diferencias son especialmente pronunciadas entre el grupo de carcinoma ductal infiltrante y el de los subtipos especiales. Aunque en dicho estudio, el grupo minoritario de carcinoma obtuvo peores resultados y sólo dos de los subtipos especiales tuvieron mejor respuesta que el resto (carcinoma mucinoso y apocrino).

Por su parte, Patel et al,¹²⁷ en un estudio de 50 pacientes, valoraron diversos factores predictivos de respuesta a la QTN, concluyendo que el subtipo histológico es uno de ellos y que los carcinomas no ductales son más quimiorresistentes.

Por otro lado, hay otros estudios que no demuestran que el subtipo histológico es un factor predictivo como el de Perez et al¹²⁸, en el que se analizaron diferentes variantes de los subtipos histológicos como el ductal, el lobulillar y el de tipo mixto.

También en nuestro caso se evaluó la respuesta a la QTN con método RCB y Miller y Payne según los distintos tipos histológicos. No conseguimos resultados estadísticamente significativos mediante el sistema de Miller y Payne ($p > 0,05$) ni con el sistema de Symmans ($p > 0,05$). Como en el estudio anteriormente comentado,¹²⁸ probablemente exista escasez de muestra poblacional de carcinomas no ductales. Aun así, cabe destacar que en nuestro estudio los carcinomas con tipos especiales obtuvieron raramente respuestas completas, a excepción del tipo medular.

Según Huober et al,^{74,75} el grado tumoral fue un predictor independiente para pCR en las pacientes con grado 3. Amat et al¹²⁹ también afirmaron que la evaluación del grado histológico en la BAG previa es un factor predictivo potente de respuesta a QTN. En nuestro estudio quedó reflejado que los tumores de grado histológico 3, tienen mayores tasas de pCR de forma significativa ($p < 0,001$).

El grado histológico proporciona información pronóstica importante para los subgrupos clínicamente relevantes, en los cuales el beneficio de la quimioterapia es menos seguro (RE+/HER2-).¹³⁰

La evaluación de marcadores histológicos como RE y RP son considerados esenciales para el adecuado tratamiento del cáncer mamario. En la mayoría de los

ensayos clínicos de investigación con QTN, los RRHH pre-QTN han sido factor predictivo de peor respuesta al tratamiento;⁹⁰ sin embargo, en otros estudios no se ha conseguido demostrar que lo sean.¹³¹

En nuestro estudio se confirmó la primera teoría, tanto con el sistema RCB como con el sistema MyP, pues hemos observado de forma estadísticamente significativa que los tumores que no expresan éstos receptores pre-QTN, responden mejor a la QTN frente al grupo que sí los inmunoexpresan ($p < 0,001$).

La pCR es alcanzada mayormente por los tumores con sobreexpresión del HER2 pre-QTN comparados con pacientes que no lo sobreexpresan. Por ello, Wang et al¹³² describieron que la sobreexpresión de HER2 pre-QTN puede ser un marcador predictivo de buena respuesta a la QTN y que la pCR es posible alcanzarla también en los tumores que sobreexpresan HER2 pre-QTN. De hecho el estado HER2 pre-QTN es un predictor independiente de respuesta patológica completa.¹³³

Según nuestras observaciones, la expresión pre-tratamiento de HER2 tuvo una relación significativa ($p \leq 0,05$) con la pCR en gran parte del grupo de tumores HER2 positivos. Y dentro del grupo de tumores con peor respuesta a la QTN existió un mayor porcentaje de casos HER2 negativos pre-QTN.

El índice de proliferación puede ser probablemente el factor predictivo más importante para pCR tras QTN. En tumores RRHH+, el punto de corte del 14% ha sido validado para distinguir a las pacientes con buen y mal pronóstico (respectivamente Luminal A y Luminal B).¹⁰⁹ Además, el uso de este punto de corte del Ki67 en concreto (14%) ha sido usado en diversas recomendaciones de alcance internacional para distinguir aquellas pacientes con alto índice proliferativo ($>14\%$) y aquellas con bajo índice ($<14\%$).⁸⁶

Sin embargo, el punto de corte del índice de proliferación para distinguir aquellas pacientes con mejor o peor pronóstico es arbitrario y también está descrito en la literatura científica actual el establecimiento del 20% de expresión de Ki67 como punto de corte recomendado.^{116, 134}

Por ello, en nuestro estudio hemos decidido dividir a las pacientes tanto con el índice proliferativo con Ki67 con punto de corte del 14% como del 20% para distinguir entre aquellas que presentan un bajo o alto índice de proliferación celular.

Muchos investigadores han examinado la relación entre el Ki 67 y la QTN y se ha asumido que los tumores con un nivel mayor de proliferación celular responden mejor que

aquellos con índice de proliferación bajo.¹⁰¹ La experiencia de la literatura refleja que la alta expresión de Ki67 es un factor predictivo de pCR¹³⁴ (especialmente en las pacientes con tumores de subtipo TN).

En nuestro estudio, hemos comprobado que el Ki67 es un factor predictor de respuesta y en los resultados se correlaciona con la pCR. Los casos con alto índice de proliferación celular con Ki67 con ambos puntos de corte (tanto >14% como >20%) han resultado tener una relación estadísticamente significativa con la respuesta patológica y concuerdan con los estudios previamente publicados.^{134,135}

En resumen, el Ki67 provee una información adicional y predictiva independiente con respecto a la respuesta a QTN.

A día de hoy, los métodos de análisis genómicos no se aplican de manera rutinaria, por lo que la inmunohistoquímica correlacionada con el perfil inmunofenotípico (subtipo molecular subrogado inmunohistoquímico) es la técnica que evalúa el riesgo de recidiva y la estimación de probable efecto de tratamientos específicos. Diversos estudios sugieren que, con un limitado número de marcadores inmunohistoquímicos RE, RP, HER2, queratinas basales o de alto peso molecular, queratinas luminales o de bajo peso molecular, p63 y EGFR como marcadores más relevantes),¹³⁵⁻¹³⁸ se pueden catalogar los carcinomas de mama en subtipos equivalentes a aquellos basados en perfiles de expresión génica. La ventaja del estudio IHQ es que utiliza marcadores que se encuentran disponibles en la mayoría de los servicios de Anatomía Patológica y puede aplicarse sobre material archivado del que se puede obtener información clínica y evolutiva.

La firma PROSIGNA es un análisis molecular de expresión génica de 58 genes que permite clasificar el tumor en uno de los 4 subtipos intrínsecos moleculares. Cada uno de los subtipos presenta diferentes perfiles de expresión génica que se relacionan con un pronóstico y una tasa de supervivencia libre de enfermedad significativamente diferentes. Está aprobada por la FDA.¹³⁹

El subtipo intrínseco proporciona un valor pronóstico y predictivo para pacientes que recibe el tratamiento neoadyuvante¹⁴⁰ y está independientemente asociado con la pCR y la supervivencia de todas las pacientes RRHH+/HER2-, HER2+ y TN.^{141, 142}

En nuestro estudio, mediante el análisis del subtipo molecular subrogado inmunohistoquímicamente, la mayor parte de los tumores fue de tipo Luminal (63%), siendo el más frecuente el subtipo Luminal B (48%), seguido del el HER2 positivo con un 19,3% (57), basal like con un 17,7 % (52) y el menos frecuente de todos fue luminal A con

un 15 % (44) de los casos .

Tras realizar estudio con PROSIGNA, el subtipo molecular más frecuente fue el luminal B, con un 38,8 % (114) de los casos, seguido del HER2 positivo con un 23,1% (68), el luminal A con un 19,4 % (57) y el menos frecuente de todos fue el basal-like con un 18,7% (55) de los casos.

Según algunos estudios, los subtipos luminales responden peor al tratamiento⁷⁴ en comparación con los subtipos triple negativo o HER2+. En el meta-análisis realizado por Houssami et al¹⁴³, en el que analizaron 50 pacientes con diferentes subtipos tumorales determinados por IHQ mediante receptores hormonales y HER2 sin utilizar Ki67, la pCR general tras QTN fue del 17,4%; el 7.2% correspondieron a subtipos con receptores hormonales positivos HER2-, el 26,5% a HER2+ y el 27,5% a triples negativos. De forma similar, otras series, como Chen, et al¹⁴⁴ y Bhargava, et al¹⁴⁵ han estimado que los subtipos triples negativos son los que desarrollan más respuesta patológica completa, con cifras tan altas como el 47,3%.¹⁰¹

Con nuestros datos se ratificó (tras análisis del subtipo molecular determinado por Prosigna y subrogado por inmunohistoquímica), de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$), que los tumores subtipo triple negativo presentaron una mejor respuesta al tratamiento y los tumores de fenotipo luminal, presentaron peor respuesta a la QTN tanto con el método de Miller y Payne como con el sistema RCB.

En definitiva, las características inmunofenotípicas de los tumores influyen en el tratamiento y en la respuesta.

Respecto a los factores relacionados con la supervivencia de las pacientes que han tenido tratamiento con QTN, diversos estudios han tratado sobre este tema.

Respecto a la importancia de la edad, según el estudio de Loibl et al,⁹⁹ las pacientes que alcanzaron la tasa más favorable de supervivencia fueron el grupo de pacientes jóvenes (menores de 51 años) con fenotipo TN. También demostró que existe un mayor porcentaje de inmunofenotipo TN en las mujeres más jóvenes (menores de 51 años) comparado con las mujeres más mayores (mayores de 51 años). La supervivencia media global y el riesgo de recurrencia fue peor en las mujeres menores de 35 años que en las pacientes de edad media (de 35 a 51 años).^{76,146}

En nuestro estudio de supervivencia se apreció que los casos de pacientes más jóvenes (<60 años), tuvieron una peor supervivencia a corto plazo que los casos de pacientes con mayor edad (>60). Sin embargo, pasado un tiempo de aproximadamente 70

meses, la supervivencia de las pacientes más mayores decayó. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Existen estudios de neoadyuvancia que afirman que las mujeres con estado postmenopáusico presentan menos riesgo de recurrencia y mejor pronóstico de supervivencia global que las premenopáusicas. Palmieri et al¹⁴⁷ afirma que las pacientes premenopáusicas pueden tender a tener tumores más agresivos, de un grado más alto y que se presenten con estadios más avanzados; por el contrario las mujeres postmenopáusicas del análisis de Palmieri et al¹⁴⁷ tuvieron una mayor reducción de la recurrencia y mortalidad al recibir tratamiento con QTN, comparada con las premenopáusicas.

Ésto último no lo hemos podido demostrar de forma significativa, pero en nuestro estudio hasta los 70 meses, las mujeres postmenopáusicas presentaron ligeramente mayor supervivencia que las premenopáusicas. Pasado este periodo, la supervivencia de las pacientes con estado postmenopáusico decayó.

El tamaño es considerado un factor pronóstico independiente en el cáncer de mama con respecto al aumento de tasa de recurrencia en los tumores más grandes.⁷⁶ Se afirma que tras tratamiento, los tumores de mayor tamaño tienen peor pronóstico que los más pequeños.⁷⁶

Aunque nuestros resultados no han sido significativos, los casos de nuestro estudio de tumores mayores de 2 cm, presentaron una supervivencia mayor, probablemente debido a la mejor respuesta a la QTN.

El grado histológico es un factor pronóstico clásico.¹⁴⁸ Los pacientes con grado histológico 1 tienen un pronóstico excelente por tener un crecimiento más lento y menor tendencia a la diseminación, recurrencia y metástasis de la enfermedad,¹⁴⁹ con una supervivencia a 5 años del 99%,¹⁵¹ mientras que los de grado alto o 3 presentan menor supervivencia. En el estudio realizado por el grupo Nottingham,¹⁵² con 2219 pacientes incluidos, se demostró que el grado es un determinante importante en la supervivencia. Los tumores de alto grado tuvieron tendencia a la reaparición y a las metástasis tempranas dentro de los ocho años primeros de supervivencia, mientras que los tumores de bajo grado tuvieron muy buena supervivencia y lo hicieron a muy largo plazo. Los tumores grado 2 tuvieron una supervivencia intermedia, con tendencia a la recurrencia y al empeoramiento de la supervivencia a largo plazo.¹⁵⁰ Ésto ocurre cuando hablamos en términos generales del grado histológico del cáncer de mama, pero también se ha afirmado con respecto al cáncer de mama tras neoadyuvancia que el grado histológico

tumoral también fue un factor pronóstico independiente. Esserman et al¹⁵², encontraron que el grado histológico bajo está asociado a buen pronóstico en los tumores de mama tras QTN. Sin embargo, Baulies et al¹⁵³ observaron que aquellos tumores con grado histológico bajo presentan un mejor pronóstico en los primeros 5 años tras el diagnóstico del cáncer de mama, pero más allá de ese tiempo de supervivencia, el intervalo libre de enfermedad se acorta cuando se compara con el grupo de mayor grado histológico.

En nuestro estudio se confirmó, de forma significativa, la mejor supervivencia del grupo con grado histológico 1 frente a la peor supervivencia del grupo con grado histológico 3. Los casos de grado histológico 2 presentan una supervivencia intermedia entre los anteriormente descritos.

Algunos estudios afirman que las pacientes con tumores RRHH+ tienen menor mortalidad después del diagnóstico comparada con los RRHH-.^{154,155} También lo hemos reafirmado en nuestro estudio, aunque no de forma significativa, pues los resultados mostraron que los tumores que inmunoexpresan RRHH tienen una ligera mayor supervivencia. Sin embargo, tras estudiar los RRHH post-QTN, sí hemos obtenido diferencias significativas ($p < 0,003$) entre la supervivencia y la positividad o no a los RRHH. Los casos que inmunoexpresaron los RRHH post-QTN presentaron una supervivencia mayor.

Dado que no observamos cambios en el estado de los RRHH entre la biopsia prequimioterapia y la observada en la pieza postquimioterapia, estos resultados pueden parecer contradictorios. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los resultados corresponden a dos poblaciones distintas; la población de estudio de los marcadores post es solo parte de la correspondiente a los marcadores pre, ya que en muchos casos no se pudo obtener el resultado de RRHH por falta de material y, además, tampoco se pudo contar con los resultados de los tumores con respuesta histológica completa.

Nieto et al¹⁵⁶ demostraron que la alteración en HER2 es un hecho asociado a agresividad tumoral en ausencia de inmunoexpresión de RRHH, estadio tumoral avanzado o edad joven al diagnóstico. Se ha encontrado una asociación inversa entre la sobreexpresión de HER2 y la presencia de RRHH en varios estudios de correlación clínica y modelos experimentales.¹⁵⁷

La sobreexpresión de HER2 se asocia significativamente al grado tumoral alto y por ende, a peor pronóstico.^{158,159} En nuestro estudio, aunque de forma no significativa, tuvieron una supervivencia mayor aquellas pacientes que no sobreexpresaron HER2. Ésto no ocurrió de la misma forma cuando estudiamos el HER2 post-QTN (tuvieron una

supervivencia mayor aquellas pacientes que sobreexpresaron HER2), aunque los resultados tampoco fueron estadísticamente significativos.

El nivel de expresión de Ki67 en el cáncer de mama está considerado como un factor predictor positivo de respuesta o un factor de peor pronóstico, tanto en la BAG pre-QTN como tras neoadyuvancia.^{101,160} En nuestro estudio, el nivel de expresión de Ki67 fue alto en pacientes que presentaron una peor supervivencia en contraste con las pacientes que presentaron índice de Ki67 bajos, lo que supuso una mayor supervivencia global. Ésto ocurrió de forma estadísticamente significativa tanto para el punto de corte con Ki67 del 14% y del 20%. Obtuvimos los mismos resultados, cuando estudiamos el nivel de proliferación post-QTN, con relación estadísticamente significativa para el 14 % ($p=0,012$) y 20% ($p=0,002$).

En numerosos estudios post-QTN, a pesar de la peor respuesta, los Luminal tuvieron una mayor supervivencia¹⁶¹ y así queda corroborado en nuestro estudio, sobre todo y de forma destacada el subtipo Luminal A (tanto mediante inmunofenotipo subrogado inmunohistoquímicamente como tras estudio con PROSIGNA).

Existe interés clínico en distinguir los tumores Luminal A de los Luminal B porque existe un subgrupo de tumores RRHH+ (subtipo luminal B) que se benefician de un tratamiento más agresivo.¹⁶² En general, los luminal B tienen peor pronóstico que los luminal A y frecuentemente tienen niveles de inmunoexpresión hormonal más bajo y un índice proliferativo más alto.¹⁰⁹ Pudimos observar en nuestro estudio (tanto con inmunohistoquímica como con PAM 50), de forma significativa que los subtipos Luminal A presentan con diferencia una mayor supervivencia media a corto y largo plazo comparada con la de los demás. Además, como ocurre en otros estudios descritos con anterioridad,^{163,164} los triple negativo fueron los que tuvieron una peor supervivencia junto al subtipo subrogado HER2+ y luminal B.¹⁶⁵

Existen algunos estudios que sirven de comparación entre el inmunofenotipo subrogado inmunohistoquímicamente y el inmunofenotipo molecular tras análisis genético PAM50 (PROSIGNA). Lips et al¹⁶⁵ analizaron el inmunofenotipo por inmunohistoquímica y por análisis molecular con PAM50. Se evaluaron dichos métodos de subtipificación. En sus resultados, la inmunohistoquímica con RE, RP, HER2 y Ki67 y los subtipos moleculares fueron predictores de respuesta excepto en el subtipo RE+/HER2- mediante el análisis genético. Aún no está estandarizado el uso del análisis molecular en el carcinoma de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante en la práctica clínica y aún

se recomienda seguir usando el panel habitual con marcadores inmunohistoquímicos convencionales.¹⁶⁶ Sin embargo, Torsten et al¹⁶⁷ promulgaron que la IHQ proporciona información pronóstica al igual que el análisis basado en la PAM50 (de la misma forma que ocurre en nuestro estudio), pero además incidieron en que ésta última da información adicional. Así pues, existen numerosos estudios que demuestran la efectividad de la PAM50 y la capacidad de predicción de resultados tras tratamiento basada en la subdivisión de los subtipos intrínsecos.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

Comprender la variación tras tratamiento de los diferentes biomarcadores tumorales puede ayudar a valorar la efectividad de la QTN.³⁴ Con respecto al impacto que produce la quimioterapia en los marcadores inmunohistoquímicos, hay mucha controversia. Existe un debate sobre las tasas, el significado del cambio de los RE, RP, HER2 y Ki67 y sus implicaciones.¹⁷¹ Los estudios previos no se ponen completamente de acuerdo sobre el impacto de la QTN en el estado de los marcadores biológicos.³⁷

Dede et al,¹⁷² obtuvieron cambios en la inmunexpresión de los marcadores biológicos tras tratamiento con QTN. En su estudio de 63 pacientes, muy escasas pacientes cambiaron la inmunexpresión de RRHH sin conseguir significación estadística. Tan sólo 2 pacientes que inmunexpresaron HER2 pre-tratamiento, fueron HER2 negativas tras QTN y se identificó una significativa disminución en la inmunexpresión del Ki67 tras tratamiento neoadyuvante del 10 al 1%.¹⁷²

En el estudio de 267 pacientes de Ozmen et al,¹⁷¹ el estado de los RRHH cambió de positivo a negativo en el 17,2% de las pacientes, mientras que cambió de negativo a positivo en el 13,5 %. Jin et al³⁷ también encontraron cambios en el estado de los RRHH y del Ki67 cuando estudiaron la inmunexpresión post-QTN respecto a la pre-QTN.

En otro estudio, Neubauer et al³⁵, observaron ligeros cambios en la inmunexpresión de los RRHH tras el tratamiento y cambios significativos con respecto al HER2 y al Ki 67. En 11 de los 87 tumores estudiados el estado del HER2 se negativizó tras tratamiento. Además, los tumores disminuyeron el porcentaje de inmunexpresión del índice proliferativo con Ki67.

En nuestro estudio, no hubo impacto alguno en el estado de los receptores hormonales al comparar los realizados pre-QTN con los post-QTN. El estado del HER2 no obtuvo apenas cambios tras tratamiento; sin embargo, existieron diferencias significativas con respecto al índice de proliferación con Ki67 (con tendencia a la disminución tras QTN), tal y como queda reflejado en los estudios anteriores.

Capítulo 6

CONCLUSIONES

1. Los factores anatomopatológicos obtenidos en el estudio de la biopsia previa definen, de forma relevante, la respuesta a quimioterapia neoadyuvante. En lo concerniente a estudio puramente histopatológico, los tumores de grado histológico alto presentan una respuesta bastante mejor que los bien diferenciados. Además, presenta valor pronóstico, asociándose el grado histológico bajo a una mayor supervivencia. Por otra parte, los tipos especiales más comunes, como lobulillar y mucinoso, consiguen raramente una respuesta completa.

2. Los marcadores inmunohistoquímicos, valorados habitualmente en las biopsias previas a quimioterapia neoadyuvante, son notables predictores de la respuesta histopatológica. Mientras que los carcinomas con receptores hormonales negativos, Her2 positivo e índice de proliferación con Ki67 elevado consiguen una buena respuesta, aquellos con receptores hormonales positivos, HER2 negativos y Ki67 bajo muestran una respuesta notablemente menor.

3. De los subtipos moleculares del carcinoma de mama de la clasificación subrogada inmunohistoquímica, los tumores triples negativos y Her2 obtienen altas tasas de respuesta a quimioterapia, lo contrario de lo que sucede a los subtipos luminales A. Los subtipos moleculares del carcinoma de mama de la clasificación molecular obtenida mediante PAM50, se correlacionan con los inmunohistoquímicos, e influyen de manera similar en la respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

4. Entre los factores inmunohistoquímicos obtenidos en la biopsia previa a quimioterapia neoadyuvante, cabe destacar el valor pronóstico del índice de proliferación obtenido con Ki67, asociándose una baja tasa de proliferación a una mayor supervivencia. En nuestra serie, el estado de receptores hormonales sólo presentó valor pronóstico tras la neoadyuvancia.

5. Tanto la clasificación molecular subrogada a inmunohistoquímica como la obtenida mediante análisis génico con PAM50 en la biopsia previa, presentan valor pronóstico, aunque principalmente en las pacientes con escasa respuesta a quimioterapia neoadyuvante.

6. Los sistemas de evaluación de respuesta a quimioterapia de Miller y Payne y de Symmans presentan un alto grado de concordancia. Sin embargo, en nuestro estudio sólo hemos podido demostrar el valor pronóstico del sistema de Symmans.

7 La quimioterapia neoadyuvante provoca cambios en el nivel de proliferación celular medido con Ki67 del tumor residual, principalmente a menor actividad proliferativa, a pesar de lo cual mantiene su valor pronóstico, y por ello es aconsejable su valoración en las piezas postquimioterapia.

8. El estado hormonal y de Her2 se afectan escasamente por la quimioterapia. No obstante, la determinación de Her2 en la pieza post-tratamiento quimioterápico puede ser útil para detectar pacientes que se puedan beneficiar de la terapia anti-Her2.

Capítulo 7

BIBLIOGRAFÍA

- 1 LyD Forman D, Ferlay J, Brinton LA, Cook MB. An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. *Int J Cancer* 2013;132(8):1918-1926
- 2 DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(10):1495-1506
- 3 Stewart B, Wild CP. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC); 2014
- 4 McGuire S. *World Cancer Report 2014*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC); 2015
- 5 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. 2013. Disponible en: <http://www.iarc.fr/Default.aspx>
- 6 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–386
- 7 Youlten DR, Cramb SM, Dunn NAM, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive



epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol* 2012, 36:237–248

- 8 Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016
- 9 Ascunce NA, Delfrade J, Salas D, Zubizarreta R, Ederra M. Programas de detección precoz de cáncer de mama en españa: características y principales resultados. *Med Clin* 2013;41(1):13–23
- 10 Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cáncer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013 Mar 1;132(5):1133-45
- 11 Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, and Martínez C. Cancer incidence and mortality in spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010;21(3):30–6
- 12 Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015; 51(9):1164-1187
- 13 Balmativola D, Marchio C, Maule M, Chiusa L, Annaratone L, Maletta F, et al. Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(3):511-523
- 14 Santa-Maria CA, Camp M, Cimino-Mathews A, Harvey S, Wright J, Stearns V. Neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer: current practice, controversies, and future directions. *Oncology* 2015;29(11):828-828
- 15 Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16(1):93–100
- 16 Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). *Cancer* 1995; 75(6):1310-1319
- 17 Protocolo del departamento de Oncología, Hospital Virgen de la Victoria. Málaga, 2015
- 18 Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685
- 19 Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Research*



- 20 Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy. *Cancer* 2002;95(4):681-695
- 21 Eisenhauer E, 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* 2009;45(2):228-247
- 22 Rosen PP. *Rosen's breast pathology*. Lippincott Williams & Wilkins 2001
- 23 Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging—prospective assessment. *Radiology* 2012;263(1):53-63
- 24 Rabban JT, Glidden D, Kwan ML, Chen YY. Pure and predominantly pure intralymphatic breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy: an unusual and adverse pattern of residual disease. *Am J Surg Pathol* 2009;33(2):256-263
- 25 McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, Smith TL, Buzdar A. U., Balch CM. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989;124(1):21-25
- 26 Rasbridge SA, Gillett CE, Seymour AM, Patel K, Richards MA, Rubens RD et al. The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression in primary breast carcinoma. *Br J Cancer* 1994, 70(2):335
- 27 Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, Dhingra K, Hunt KK, Buzdar A et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5(8):673-680
- 28 Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999;230(1):72
- 29 Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, Page CP, Cruz AB. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. *Mod pathol* 1996;9(9):893-900
- 30 MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, Bonichon F, Trojani M, de Mascarel I. Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MIB1, pS2 and GST pi. *Br J Cancer*, 74(9):1458
- 31 Adams AL, Eltoum I, Krontiras H, Wang W, Chheng DC. The effect of neoadjuvant chemotherapy on histologic grade, hormone receptor status, and HER2/neu status in breast

carcinoma. *Breast J* 2008;14:141–146

- 32 Burcombe RJ, Makris A, Richman PI, Daley FM, Noble S, Pittam M. Evaluation of ER PgR HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(1): 147-155
- 33 Shet T, Agrawal A, Chinoy R, Havaladar R, Parmar V, Badwe R. Changes in the tumor grade and biological markers in locally advanced breast cancer after chemotherapy - implications for a pathologist. *Breast J* 2007;13(5):457-464
- 34 Jin G, Han Y, Liu C, Chen L, Ding B, Xuan S, Tian X. Evaluation of biomarker changes after administration of various neoadjuvant chemotherapies in breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(1):914
- 35 Neubauer H, Gall C, Vogel U, Hornung R, Wallwiener D, Solomayer E. Changes in tumour biological markers during primary systemic chemotherapy (PST). *Anticancer Res* 2008;28:1797-1804
- 37 Hirata T, Shimizu C, Yonemori K, Hirakawa A, Kouno T, Tamura K. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. *Br J Cancer* 2009;101:1529-1536
- 38 Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003;88:406-412
- 39 Varga Z, Caduff R, Pestalozzi B. Stability of the HER2 gene after primary chemotherapy in advanced breast cancer. *Virchows Arch* 2005;446:136-141
- 40 Taucher S, Rudas M, Gnant M, Thomanek K, Dubsky P, Roka S et al. Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:91-98
- 41 Makris A, Powles TJ, Allred DC, Ashley SE, Trott PA, Ormerod MG et al. Quantitative changes in cytological molecular markers during primary medical treatment of breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:51-59
- 42 Piper GL, Patel NA, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status. *Am Surg* 2004;70(12):1103-1106
- 43 Avci N, Deligonul A, Tolunay S, Cubukcu E, Olmez OF, Ulas A et al. Neoadjuvant chemotherapy-induced changes in immunohistochemical expression of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and Ki-67 in patients with breast cancer. *J BUON* 2015;20(1):45

- 44 Dagrada GP, Mezzelani A, Alasio L, Ruggeri M, Romanò R, Pierotti MA et al. HER2/neu assessment in primary chemotherapy treated breast carcinoma: no evidence of gene profile changing. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80:207-214
- 45 Burcombe R, Wilson GD, Dowsett M, Khan I, Richman PI, Daley F et al. Evaluation of Ki-67 proliferation and apoptotic index before, during and after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006;8(3):1
- 46 Rasbridge SA, Gillett CE, Seymour AM, Patel K., Richards MA, Rubens RD et al. The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression in primary breast carcinoma. *Br J Cancer* 1994;70(2):335
- 47 Van de ven S, Smit VT, Dekker TJ, Nortier JW, Kroep JR. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2011;37:422-430
- 48 Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8331-8339
- 49 Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer: pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am. J Clin Oncol* 1993;16(3):223-228
- 50 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;180:297–306
- 51 Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese R et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483–2493
- 52 Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, 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):4165-4174
- 53 Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, Linn SC, Giaccone G, Hoekman K et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998;77:621–626
- 54 Dhingra K, Thriault RL, Singh G, Binkley SM, Sneige N, Buchholz T et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumour and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460–469

- 55 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. *Breast* 2003; 12(5):320–327
- 56 Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. 8th ed. New York:Springer-Verlag;2017
- 57 Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012
- 58 Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(15):1137–1144
- 59 Chollet P, Abrial C, Durando X, Thivat E, Tacca O, Mouret-Reynier MA et al. A new prognostic classification after primary chemotherapy for breast cancer: residual disease in breast and nodes (RDBN). *Cancer J* 2008;14(2):128–132
- 60 Chollet P, Amat S, Belembaogo E, Cure H, De Latour M, Dauplat J et al. Is Nottingham prognostic index useful after induction chemotherapy in operable breast cancer? *Br J Cancer* 2003;89(7):1185–1191
- 61 Chen AM, Meric-Bernstam F; Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. A prognostic index for clinical decision-making. *Cancer* 2005;103(4): 689-695
- 62 Kurosumi M, Akashi-Tanaka S, Akiyama F, Komoike Y, Mukai H, Nakamura S, et al. Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007 version). *Breast Cancer* 2008;15(1):5–7
- 63 Mukai,H, Arihiro K, Shimizu C, Masuda N, Miyagi Y, Yamaguchi T et al. Stratifying the outcome after neoadjuvant treatment using pathological response classification by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer* 2016;23(1):73-77
- 64 Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*;50(4):409-417
- 65 Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo A. M., Buchholz TA, Sahin AA et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(2):246–252
- 66 Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL; Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated



with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(15):1956-1962

- 67 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
- 68 Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracin C., Downs-Kelly E., Morkowski J, et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod pathol* 2015;28(7):913-920
- 69 Miller M, Ottesen RA, Niland JC, Kruper L, Chen SL, Vito C. Tumor Response Ratio Predicts Overall Survival in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(10):3317-23
- 70 Lee HJ, Park IA, Song IH, Kim SB, Jung KH, Ahn JH, et al. Comparison of Pathologic Response Evaluation Systems after Anthracycline with/without Taxane-Based Neoadjuvant Chemotherapy among Different Subtypes of Breast Cancers. Coleman WB, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0137885
- 71 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* 2015;28(9):1185-1201
- 72 Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G. 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):1280-1291
- 73 Consejería de Salud. Plan Integral de Oncología de Andalucía: 2002-2006
- 74 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):133-140
- 75 Loibl S, von Minckwitz G, Untch M, Denkert C. Predictive factors for response to neoadjuvant therapy in breast cancer. *Oncology research and treatment* 2014, 37(10):563-568
- 76 Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The oncologist* 2004;9(6):606-616
- 77 Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, Hayes MM, Hauptmann M, Wessels LFA, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *The Journal of pathology* 2008;216(2):141-150
- 78 Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Tsuda H, Tamura K, Fujiwara Y. The differences in the histological



types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *The Breast* 2012;21(3):289-295

- 79 Saverio SD, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(3):541-547
- 80 Yamaguchi J, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Kinoshita T, Iwamoto E, Takasugi M. A case of mucinous carcinoma of the breast that demonstrated a good pathological response to neoadjuvant chemotherapy despite a poor clinical response. *Breast Cancer* 2006;13(1):100-103
- 81 Takeuchi H, Tsuji K, Ueo H, Kano T, Maehara Y. Clinicopathological feature and long-term prognosis of apocrine carcinoma of the breast in Japanese women. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(1):49-54
- 82 Tanaka K, Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe K. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients. *Breast J* 2008;14(2):164-168
- 83 Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. *Iarc*, 2013
- 84 Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow up. *Histopathology* 1991;19:403-410
- 85 Johnson H, Masood S, Belluco C. Prognostic factors in node-negative breast cancer. *Arch Surg* 1992;127:1386-1391
- 86 Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. 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; mdr304
- 87 Kurosumi, M. Significance of immunohistochemical assessment of steroid hormone receptor status for breast cancer patients. *Breast Cancer* 2003;10(2):97-104
- 88 Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2008;1606-1654
- 89 Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness CG, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52(1-3):227-237
- 90 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):1796-1804

- 91 Walker RA. Immunohistochemical markers as predictive tools for breast cancer. *J Clin Pathol* 2008;61:689-696
- 92 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;3798106(177):235
- 93 Perez EA, Cortés J, Gonzalez-Angulo AM, Bartlett JMS. Her2 testing: Current status and future directions. *Cancer Treatment Reviews* 2014;40:276–284
- 94 Isakoff SJ. Triple negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. *Cancer Journal* 2010;16(1):53
- 95 Rakha EA, Lee AH, Grainge M, Green AR, Ellis IO, Powe DG. Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation. *Histopathology* 2010; 57(2):212-219
- 96 Kwok TC, Powe DG, Rakha ER, Lee AS, Grainge M, Ellis, IO. Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: does immunohistochemistry (ihc) assessment of proliferation offer improvement?. *The Journal of Pathology* 2009, 219:S22
- 97 Denkert C, Blohmer JU, Müller BM, Eidtmann H, Eiermann W, Gerber B, et al. Abstract S4-5: Ki67 levels in pretherapeutic core biopsies as predictive and prognostic parameters in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Cancer Research* 2012; 72(24):S4-5
- 98 Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol* 2013;mdt350
- 99 Loibl S, Jackisch C, Gade S, Untch M, Paepke S, Kuemmel S. Abstract S3-1: Neoadjuvant Chemotherapy in the very young 35 years of age or younger. *Cancer Research* 2012;72(24):S3-1
- 100 Cusati MP, de la Muela MH, Hernaez DH, Dionisio MC, Guindo AR, de Santiago Garcia FJ. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2014;27(4):163-169
- 101 Fasching PA, Heusinger K, Haerberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Kahmann L. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC cancer* 2011;11(1):1
- 102 Tan QX, Qin QH, Yang WP, Mo QG, Wei CY. Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(10):6862
- 103 Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in



breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011

- 104 Ingolf JB, Russalina M, Simona M, Julia R, Gilda S, Bohle RM, et al. Can ki-67 play a role in prediction of breast cancer patients' response to neoadjuvant chemotherapy?. *BioMed research international* 2014
- 105 Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797):747-52
- 106 Budzar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: result of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3676-3685
- 107 Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1275-1281
- 108 Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1368-76
- 109 Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736-50
- 110 von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2011;19(15):3506-3515
- 112 Honkoop AH, Pinedo HM, De Jong JS, Verheul HM, Linn SC, Hoekman K, et al. Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1997;107(2):211-218
- 113 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. *The Lancet* 2014;384(9938):164-172
- 114 Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Elsevier, Lyon, France, 10th edition, 2011
- 115 Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, 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



- 116 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;26:8:1533-1546

- 117 Prat A., Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero, et al. Prognostic significance of progesterone receptor–positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;31(2):203-209

- 118 Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Raad RFA, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2373-2378

- 119 Aranda FI, Peiró G, Niveiro M, Seguí J. Neoadyuvancia en cáncer de mama: Papel del patólogo. *Rev Esp Patol* 2010;43(2):90-93

- 120 Romero A., Garcia-Saenz JA, Fuentes-Ferrer M, Garcia-Asenjo JL, Furió V, Román JM, et al. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. *Ann Oncol* 2013;24(3):655-661

- 121 Lee HC, Ko H, Seol H, Noh DY, Han W, Kim TY, et al. Expression of immunohistochemical markers before and after neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma, and their use as predictors of response. *J Breast Cancer* 2013;16(4):395-403

- 122 Golubnitschaja O, Debal M, Yeghiazaryan K, Kuhn W, Pešta M, Costigliola V, et al. Breast cancer epidemic in the early twenty-first century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures. *Tumor Biology* 2016;37(10):12941-12957

- 123 Johansson H, Bonanni B, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Cazzaniga M, Serrano D, et al. Circulating hormones and breast cancer risk in premenopausal women: a randomized trial of low-dose tamoxifen and fenretinide. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):569–78

- 124 Komm BS, Mirkin S. An overview of current and emerging SERMs. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;143:207–22

- 125 Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014;16(5):446

- 126 Baron P, Beitsch P, Boselli D, Symanowski J, Pellicane JV, Beatty J, et al. Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2016;23(5):1522-1529

- 127 Patel T, Gupta A, Shah M. Pathological predictive factors for tumor response in locally advanced breast carcinomas treated with anthracyclin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Cancer Ther Res* 2013;9(2):245
- 128 Perez MA, Ruiz J, Astudillo H, Silva M, Silva J, Pluma M.A. Predictive factors for neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. In *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2004;22(14):863
- 129 Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, et al. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol* 2002;20:791-796
- 130 Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008;10:R65
- 131 Munster PN, Norton L. Predictive factor for the response to adjuvant therapy with emphasis in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001;3(6):1
- 132 Wang J, Xu B, Yuan P, Li Q, Zhang P, Cai R, et al. HER2 as a predictive factor for successful neoadjuvant anthracycline chemotherapy of locally advanced and early breast cancer. *Int J Biol Markers* 2013;29(3):e187-92
- 133 Iwase S, Yamamoto D, Kuroda Y, Kawaguchi T, Kitamura K, Odagiri H, et al. Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial. *Anticancer Res* 2011;31(4):1483-1487
- 134 Kim KI, Lee KH, Kim TR, Chun YS, Lee TH, et al. Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2014;17(1):40-46
- 135 Yoo C, Ahn JH, Jung KH, Kim SB, Kim HH, Shin HJ, et al. Impact of immunohistochemistry-based molecular subtype on chemosensitivity and survival in patients with breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *J Breast Cancer* 2012;15:203-10
- 136 Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-5374
- 137 Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19:264-271
- 138 Burness ML, Grushko T, Olopade OI. Epidermal growth factor receptor in triple-negative and basal-like breast cancer: promising clinical target or only a marker? *Cancer* 2010;16:23-32

- 139 Prat A, Galván P, Jimenez B, Buckingham W, Jeiranian HA, Schaper, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using core needle biopsy samples with the prosigna assay. *Clinical Cancer Res* 2016;22(3):560-566
- 140 Bastien RR, Rodriguez-Lescure A, Ebbert MT, Prat A, Munárriz B, Rowe L, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics* 2012;5:44
- 141 Prat A, Fan C, Fernández A, Hoadley KA, Martinello R, Vidal M. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy. *BMC Med* 2015;13(1):1
- 142 Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2017;35:1049-1060
- 143 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
- 144 Chen XS, Wu JY, Huang OU, Chen CM, Wu J, Lu JS, et al. Molecular subtype can predict the response and outcome of Chinese locally advanced breast cancer patients treated with preoperative therapy. *Oncol Rep* 2010;23(5):1213-20
- 145 Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Ronald R. et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer* 2010;116(6):1431-9
- 146 Laino C. Neoadjuvant Chemotherapy Shown to Benefit Many Younger Women with Breast Cancer *Oncology Times* 2013;35:25
- 147 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Peto R, Davies C, Godwin J, Pan HC et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *The Lancet* 2012;379(9814):432-444
- 148 Walker RA: *Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer*. 1st edition. NewYork: Informa Health Care, 2003
- 149 Rakha EA. Pitfalls in outcome prediction of breast cancer. *J Clin Pathology* 2013; 66(6):458-464
- 150 Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res* 2010;12(4):1

- 151 Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3153-3158
- 152 Esserman LJ, Berry DA, Cheang MC, 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. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132: 1049–1062
- 153 Baulies S, Belin L, Mallon P, Senechal C, Pierga JY, Cottu P, et al. Time-varying effect and long-term survival analysis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2015;113(1):30-36
- 154 Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, Brawley O, Brinton LA. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2001;19(1):18–27
- 155 Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist* 2003;8(6):521–530
- 156 Nieto Y, Cagnoni PJ, Nawaz S, Shpall EJ, Yerushalmi R, Cook B, et al. Evaluation of the predictive value of Her-2/neu overexpression and p53 mutations in high-risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2070-2080
- 157 Rashed MM, Ragab NM, Galal MK. The association of HER-2/neu over-expression in relation to p53 nuclear accumulation, hormonal receptor status and common clinico-pathological prognostic parameters in a series of Egyptian women with invasive ductal carcinoma, 2007
- 158 Swede H, Moysich KB, Winston JS, Hurd TC, Edge SB, Romero-Gutierrez M, et al. Variation of the Prognostic Significance of HER-2 Expression in Breast Cancer According to Tumor Size. *Breast J* 2003;9(2):98-105
- 159 El-sayed MI, Maximous DW, Zakhary, MM, Mikhail NN. Biological Markers and Response to Neoadjuvant Taxane-Based Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer. *ISRN Oncology* 2012 doi:10.5402/2012/245891
- 160 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. *Clinical Cancer Research* 2013;19(19):5533-5540
- 161 Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast* 2015;24:S26-S35
- 162 Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, Buyse M, Larsimont D, Bontempi, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clinical Cancer Research* 2008;14(16):5158-5165



- 163 Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750-2767
- 164 Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *New England journal of medicine* 2010;363(20):1938-1948
- 165 Haddad TC, Goetz MP. Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1408-1415
- 166 Weigelt B, Mackay A, A'hern R, Natrajan R, Tan DS, Dowsett M, et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(4):339-349
- 167 Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor–positive breast cancer. *Clinical Cancer Res* 2010;16(21):5222-5232
- 168 Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160–1167
- 169 Cheang MC, Voduc KD, Tu D, Jiang S, Leung S, Chia SK, et al. Responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracycline substitution in the NCIC. CTG MA. 5 randomized trial. *Clin Cancer Res* 2012;18:2402–12
- 170 Martín M, Prat A, Rodríguez-Lescure A, et al. PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:457–66
- 171 Ozmen V, Atasoy A, Bozdogan A, Dincer M, Eralp Y, Tuzlali S. Prognostic value of receptor status change following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Cancer Treat Commun* 2015;4:89–95
- 172 Dede DS, Gumuskaya B, Guler G, Onat D, Altundag K, Ozisik Y. Evaluation of changes of biologic markers ER, PR, HER 2 and Ki-67 in breast cancer with administration of neoadjuvant dose-dense doxorubicin, cyclophosphamide followed by paclitaxel. *J BUON* 2013;18(1):57-63

Capítulo 8

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1 Incidencia de tumores en España en ambos sexos en el año 2012 (en porcentaje) tomado de Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016.
- Figura 2 Incidencia de tumores en mujeres en España en el año 2012 (en porcentaje) tomado de Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016.
- Figura 3 Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2012 tomado de Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016.
- Figura 4 Mortalidad estimada por tipo de tumor en mujeres para el año 2012 tomado de Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016.
- Figura 5 Mortalidad por tumores en España en el año 2012 tomado de Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); M-2399-2016.
- Figura 6 Ilustración de la evaluación del lecho tumoral mediante la realización de secciones representativas y recuento del porcentaje celular tumoral residual (tomado de Symmans WF et al Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(28):4414–22).
- Figura 7 Ilustración del ajuste microscópico de la medición del lecho tumoral con respecto al análisis macroscópico y a la celularidad tumoral (tomado de Symmans WF et al Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(28):4414–22).
- Figura 8 Ilustración para el recuento en porcentaje de la media de la celularidad tumoral residual

(tomado de Symmans WF et al Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(28):4414–22).

- Figura 9 Histograma de distribución por edades (décadas) al diagnóstico de la población de estudio
- Figura 10 Distribución según grado histológico
- Figura 11 Expresión de receptores hormonales pre-QTN
- Figura 12 Expresión de HER2 pre-QTN
- Figura 13.1 Distribución según subtipos moleculares (subrogados inmunohistoquímicamente)
- Figura 13.2 Distribución según subtipos moleculares (PROSIGNA)
- Figura 14 Expresión de receptores hormonales post-QTN
- Figura 15 Expresión de HER2 post-QTN
- Figura 16 Gráfica de tasa de respuesta histológica según sistema MyP
- Figura 17 Gráfica de tasa de respuesta histológica según sistema RCB
- Figura 18 Curva de supervivencia global
- Figura 19 Curvas de supervivencia según la edad de la paciente
- Figura 20 Curvas de supervivencia según el estado reproductor
- Figura 21 Curvas de supervivencia según el tamaño tumoral radiológico
- Figura 22 Curvas de supervivencia según el grado histológico de la biopsia previa
- Figura 23 Curvas de supervivencia según la inmunoexpresión de los Receptores Hormonales:
- Figura 24 Curvas de supervivencia según el valor de HER2
- Figura 25 Curvas de supervivencia según el valor del Ki67 <14 % vs >14 %
- Figura 26 Curvas de supervivencia según el valor del Ki67 <20 % vs >20%
- Figura 27.1 Relación entre supervivencia y la determinación de los subtipos intrínsecos subrogados inmunohistoquímicamente

- Figura 27.2 Relación entre supervivencia y la determinación de los subtipos intrínsecos mediante PROSIGNA
- Figura 27.3 Relación entre supervivencia y subtipos moleculares determinados mediante PROSIGNA en casos con respuesta RCB-II
- Figura 27.4 Relación entre supervivencia y subtipos moleculares determinados mediante PROSIGNA en casos con respuesta RCB-III
- Figura 28 Curvas de supervivencia según categorías (sistema Miller y Payne)
- Figura 29 Curvas de supervivencia según carga tumoral (sistema RCB)
- Figura 30 Curvas de supervivencia según RRHH post-QTN
- Figura 31 Curvas de supervivencia según HER2 post-QTN
- Figura 32 Curvas de supervivencia según Ki67 < y > del 14% post-QTN
- Figura 33 Curvas de supervivencia según Ki67 < y > del 20% post-QTN

Capítulo 9

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1: Indicaciones, consideraciones y contraindicaciones relativas para QTN*

*Santa-Maria CA, Camp M, Cimino-Mathews A, Harvey S, Wright J, Stearns V. Neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer: current practice, controversies, and future directions. *Oncology* 2015;29(11):828-828

- Tabla 2: Clasificación del Sistema de Sataloff et al⁵⁰ (1995)
- Tabla 3.1: Clasificación actualizada de la 8ª edición del sistema de clasificación de la AJCC según el tumor (T)
- Tabla 3.2: Clasificación actualizada la 8ª edición del sistema de clasificación de la AJCC según el compromiso de ganglios regionales (N).
- Tabla 4: Estadios en cáncer de mama de la 8ª edición del sistema de clasificación de la AJCC
- Tabla 5: Resumen de la comparación de los sistemas más relevantes
- Tabla 6: Frecuencia y desenlace de los diferentes tipos histológicos del cáncer de mama infiltrante, tomado de Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Iarc, 2013
- Tabla 7: Clasificación y definición de inmunofenotipos subrogados clínico-patológicamente tomado de Coates et al. St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26:8:1533-1546
- Tabla 8: Distribución según índice de proliferación (Ki67) pre-QTN
- Tabla 9: Variables anatomopatológicas de la BAG previa

- Tabla 10: Distribución según índice de proliferación (Ki67) post-QTN
- Tabla 11: Características anatomopatológicas de la pieza post-tratamiento
- Tabla 12: Relación de la edad y el RCB
- Tabla 13: Relación del estado reproductor y el RCB
- Tabla 14: Relación con el tipo histológico tumoral en la BAG previa
- Tabla 15: Relación con el grado histológico tumoral en la BAG previa y el RCB
- Tabla 16: Relación con la inmunexpresión de los RRHH (RE y RP) pre-tratamiento y el RCB
- Tabla 17: Relación con el valor de HER2 pre-tratamiento y el RCB
- Tabla 18: Relación con el valor del índice con Ki67 pre-tratamiento y el RCB
- Tabla 19.1: Relación con el subtipo molecular subrogado inmunohistoquímico y el RCB
- Tabla 19.2: Relación con el subtipo molecular determinado por Prosigna y el RCB
- Tabla 20: Relación con el estado reproductor y el MyP
- Tabla 21: Relación del sistema MyP con el tipo histológico tumoral en la BAG previa
- Tabla 22: Relación del sistema MyP con el grado histológico tumoral en la BAG previa
- Tabla 23: Relación con la inmunexpresión de los RRHH (RE y RP) pre-tratamiento y el sistema MyP
- Tabla 24: Relación con el valor de HER2 pre-tratamiento y el sistema MyP
- Tabla 25: Relación con el valor del índice con Ki67 pre-tratamiento y el sistema MyP
- Tabla 26.1: Relación del subtipo molecular subrogado inmunohistoquímico con el sistema MyP
- Tabla 26.2: Relación del subtipo molecular determinado por Prosigna con el sistema MyP
- Tabla 27: Análisis de la comparación de la inmunexpresión pre y post-tratamiento de los marcadores inmunohistoquímicos.