

Juan Lao Romera

Validación de la variabilidad en la captación del SUV (Standardized Uptake Value) entre dos  $^{18}\text{F}$ FDG-PETs (basal y tras primer ciclo de tratamiento) como factor predictivo de respuesta precoz al tratamiento quimioterápico, en pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama en estadios II y IIIA

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Antón Torres, Antonio  
Puértolas Hernández, Teresa de Jesús

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Tesis Doctoral

VALIDACIÓN DE LA VARIABILIDAD EN LA  
CAPTACIÓN DEL SUV  
(STANDARDIZED UPTAKE VALUE) ENTRE  
DOS 18FDG-PETS (BASAL Y TRAS  
PRIMER CICLO DE TRATAMIENTO)  
COMO FACTOR PREDICTIVO DE  
RESPUESTA PRECOZ AL TRATAMIENTO  
QUIMIOTERÁPICO, EN PACIENTES CON  
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE  
MAMA EN ESTADIOS II y IIIA

Autor

Juan Lao Romera

Director/es

Antón Torres, Antonio

Puértolas Hernández, Teresa de Jesús

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016



# TESIS DOCTORAL

VALIDACIÓN DE LA VARIABILIDAD EN LA CAPTACIÓN DEL SUV (STANDARDIZED UPTAKE VALUE) ENTRE DOS 18FDG-PET (BASAL Y TRAS EL PRIMER CICLO DE TRATAMIENTO) COMO FACTOR PREDICTIVO DE RESPUESTA PRECOZ AL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO, EN PACIENTES CON CARCINOMA DE MAMA EN ESTADIOS II Y IIIA



**Universidad Zaragoza**

Juan Lao Romera

Zaragoza, Octubre de 2015



**ANTONIO ANTÓN TORRES**, doctor en medicina, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza **CERTIFICA** Que el Licenciado en Medicina y Cirugía Juan Lao Romera ha realizado en el Departamento de Medicina Interna y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título: "Validación de la variabilidad en la captación del SUV (Standardized Uptake Value) entre dos FDG-PETs (basal y tras primer ciclo de tratamiento) como factor predictivo de respuesta precoz al tratamiento quimioterápico, en pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama en estadios II y IIIA"

Dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación. Y, para que así conste, firmo el presente certificado, en Zaragoza, a fecha 29 de Octubre de 2015.

Dr. Antonio Antón Torres  
**SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET.  
ZARAGOZA. PROFESOR ASOCIADO UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**TERESA DE JESÚS PUÉRTOLAS HERNÁNDEZ**, doctor en medicina y médico adjunto del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza **CERTIFICA** Que el Licenciado en Medicina y Cirugía Juan Lao Romera ha realizado en el Departamento de Medicina Interna y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título: "Validacion de la variabilidad en la captacion del SUV (Standarized Uptake Value) entre dos FDG-PETs (basal y tras primer ciclo de tratamiento) como factor predictivo de respuesta precoz al tratamiento quimioterápico, en pacientes con carcinoma de mama en estadios II y IIIA".

Dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación. Y, para que así conste, firmo el presente certificado, en Zaragoza, a fecha 29 de Octubre de 2015.

Dra. Teresa de Jesús Puértolas Hernández  
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET.  
ZARAGOZA.

## DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a aquellos que me han acompañado durante estos años:

A mi hijo, Juan, por ser lo mejor que me ha ocurrido. Su cariño es el motor que hace que todo tenga sentido.

A Ana, por todo lo que hemos vivido juntos y por compartir la dura pero gratificante tarea de educar a nuestro hijo.

A mis padres, Juan y M Dolores, por sus cuidados y educación durante todos estos años.

A mis hermanos, Alberto, Francisco y Ernesto, por haber estado siempre ahí y por lo bien que me lo han hecho pasar durante años.

A mis abuelos que ya no están entre nosotros.

A mis sobrinas, Paula y Lucía, a las que les deseo un brillante futuro.

A mis suegros, Joaquin y Maribel, por su colaboración. A mis cuñado/as, Susana, Andrea y Joaquín.

A mis amigos de siempre, Toni, Albert y Jordi Bascuñana, Manolo, Gustavo, Ivan, Javi Matachin (qepd), por todas esas horas de música y diversión que hemos pasado juntos.

A Roberto Pazo y Paco Marcilla, por su apoyo incondicional y ayuda en los momentos difíciles.

A los Misus, por su compañía durante tantas noches en vela.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero dejar constancia de mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido de alguna forma a este trabajo:

En primer lugar a los/las pacientes que luchan día a día contra esta enfermedad y que nos empujan a mejorar como profesionales.

A mis tutores de tesis y maestros, Antonio Antón y Teresa Puértolas.

A mis compañeros, Ana Herrero, Vicente Alonso, Ángel Artal, Carmen Santander, Javier Martínez Trufero, Eduardo Polo, Pilar Bueso, Isabel Pajares, Esther Millastre, Julia Madani, María Álvarez, Ana Cebollero, Joaquin Gimeno, Mónica Corral.

A nuestros residentes, Jorge, Irene, Ana y Pilar.

A todo el personal de enfermería, auxiliares, celadores y secretarías que trabajan en Hospitalización, Hospital de día y Consultas externas porque sin ellos sería imposible llevar a cabo nuestro trabajo. Mención especial para Paquita, excelente compañera y persona.

A las monitoras de ensayos clínicos: Laura R, Conchi, Marta, Noemí y Laura G.

Al resto de especialistas que han colaborado y sin los que no habría sido posible llevar a cabo este trabajo: Radiólogos, Anatomopatólogos, Ginecólogos, Cirujanos, especialistas en Medicina Nuclear (en especial M.A. Ubieto), Radioterapeutas.

A mis amigos: Rafita, Gonzalo de Escatrón, Manuela Lanzuela, Reyes Ibañez, Félix, David, Yayo, JR, Jesús Florian, Desiré Gil, Victor Díaz, Irene Gil, MJ Lecumberri, Raquel Casas...

A Pilar Rica y Fidela, por vuestra bondad.

A toda la gente que participa en el Comité de Tumores del Hospital Nuestra Señora de Gracia, por haberme acogido tan bien desde el primer momento.

A todos aquellos que no he nombrado y de los que aprendí algo a lo largo de todos estos años.

## ÍNDICE

I.	ABREVIATURAS...	pág. 11
II.	INTRODUCCIÓN...	pág. 16
1.	Carcinoma de mama: Epidemiología y factores de riesgo...	pág. 17
1.1	Factores reproductivos y hormonales...	pág. 19
1.2	Factores dietéticos...	pág. 24
1.3	Actividad física...	pág. 29
1.4	Radiación ionizante...	pág. 29
1.5	Factores médicos...	pág. 30
1.6	Síndromes hereditarios...	pág. 30
2.	Patología y clasificación del cáncer de mama...	pág. 34
2.1	Clasificación anatomopatológica...	pág. 34
2.2	Clasificación molecular...	pág. 39
3.	Factores pronósticos y predictivos...	pág. 43
3.1	Estado ganglionar axilar...	pág. 44
3.2	Tamaño tumoral...	pág. 45
3.3	Grado histológico...	pág. 45
3.4	Tipo histológico...	pág. 46
3.5	Índice proliferativo...	pág. 47
3.6	Invasión linfovascular...	pág. 48
3.7	Receptor de estrógeno y progesterona...	pág. 48
3.8	Her-2...	pág. 49
3.9	P53...	pág. 50
3.10	Edad...	pág. 50
3.11	Raza...	pág. 51
3.12	Metástasis en médula ósea y células tumorales circulantes...	pág. 51
3.13	Perfiles y plataformas genómicas...	pág. 52
4.	Diagnóstico y estadificación del cáncer de mama...	pág. 56
4.1	Herramientas diagnósticas y de estadificación del cáncer de mama...	pág. 58
4.2	Sistema de estadificación...	pág. 61
5.	Tratamiento del carcinoma de mama...	pág. 65
5.1	Cirugía...	pág. 65
5.2	Tratamiento radiante...	pág. 71
5.3	Terapia sistémica: papel de la quimioterapia en cáncer de mama...	pág. 76
6.	Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama...	pág. 83
6.1	Terapia sistémica en CMLA...	pág. 84
6.2	Quimioterapia primaria en el carcinoma de mama operable...	pág. 87
6.3	Estudios aleatorizados que comparan quimioterapia neoadyuvante y adyuvante...	pág. 89
6.4	Esquemas que comparan diferentes esquemas de tratamiento...	pág. 93
6.5	Terapia anti-Her2 en neoadyuvancia...	pág. 99
6.6	Doble bloqueo de Her-2...	pág. 101
6.7	Hormonoterapia neoadyuvante...	pág. 103
7.	Respuesta completa como marcador pronóstico...	pág. 108
8.	Valoración de respuesta a tratamiento neoadyuvante...	pág. 114
9.	18FDG-PET en cáncer de mama...	pág. 116
9.1	Descripción de la técnica...	pág. 116

	9.2 18FDG-PET en el screening o diagnóstico del tumor primario...pág.	119
	9.3 18FDG-PET en el estudio de extensión axilar...pág.	121
	9.4 18FDG-PET en el despistaje de la enfermedad metastásica...pág.	125
	9.5 Evaluación y predicción de respuesta utilizando 18FDG-PET...pág.	128
<b>III.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS...pág.</b>	<b>150</b>
	1. Justificación del interés científico del trabajo...pág.	151
	2. Hipótesis...pág.	151
	3. Objetivos...pág.	152
	3.1 Objetivo principal...pág.	152
	3.2 Objetivos secundarios...pág.	152
	4. Población a estudio...pág.	153
	4.1 Criterios de inclusión...pág.	153
	4.2 Criterios de exclusión...pág.	153
	5. Procedimiento del estudio...pág.	153
	5.1 Estudio diagnóstico y de estadificación...pág.	153
	5.2 Análisis anatomopatológico...pág.	158
	5.3 Determinación de Her-2...pág.	159
	5.4 Consentimientos informados...pág.	161
	5.5 Biopsia selectiva del ganglio centinela...pág.	161
	5.6 18FDG-PET...pág.	161
	5.7 Secuencia de tratamiento...pág.	163
	5.8 Evaluación anatomopatológica postcirugía...pág.	164
	5.9 Radioterapia adyuvante...pág.	167
	5.10 Hormonoterapia adyuvante...pág.	167
	5.11 Terapia anti-Her2...pág.	168
	5.12 Protocolo de seguimiento...pág.	168
	6. Técnicas estadísticas del análisis de datos...pág.	168
	6.1 Análisis descriptivo...pág.	168
	6.2 Análisis inferencial...pág.	169
	7. Financiación...pág.	174
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS...pág.</b>	<b>175</b>
	1. Estadística descriptiva...pág.	176
	1.1 Datos demográficos...pág.	177
	1.2 Características del tumor...pág.	180
	1.3 Métodos diagnósticos y de extensión del tumor primario...pág.	189
	1.4 Técnicas de diagnóstico y estadificación axilar...pág.	193
	1.5 Estadios clínicos...pág.	199
	1.6 Evaluación de respuesta tras terapia sistémica primaria...pág.	201
	1.7 Tipo de cirugía...pág.	206
	1.8 Evaluación anatomopatológica...pág.	208
	1.9 Evaluación por PET...pág.	218
	2. Análisis inferencial...pág.	226
	2.1 Objetivo principal: reducción del SUV $\geq 45$ % como predictor de respuesta completa patológica...pág.	227
	2.2 Objetivos secundarios...pág.	231

V.	DISCUSIÓN...pág. 293
1.	Esquema de tratamiento elegido...pág. 294
2.	Momento de la realización del estudio de control por PET...pág. 303
3.	Punto de corte seleccionado...pág. 308
4.	Análisis de los resultados...pág. 309
4.1	Características de las pacientes...pág. 309
4.2	Valoración de respuesta patológica...pág. 315
4.3	Objetivo principal: reducción del SUV $\geq 45$ % como predictor de RCP...pág. 323
4.4	Determinación del mejor punto de corte de $\Delta$ SUV...pág. 327
4.5	Diferencias en $\Delta$ SUV entre pacientes respondedoras y no respondedoras...pág. 334
4.6	Valor de $\Delta$ SUV que permite detectar la ausencia de respuesta...pág.336
4.7	Reducción del SUV axilar y respuesta completa ganglionar...pág. 337
4.8	Factores relacionados con un mayor SUV basal...pág. 339
4.9	Correlación entre SUV basal y RCP...pág. 341
4.10	Relación entre SUV del día + 8 y RCP...pág. 343
4.11	Supervivencia libre de enfermedad y global en función de la respuesta...pág. 344
4.12	Supervivencia libre de enfermedad (SLE) Y supervivencia global (SG) en función de $\Delta$ SUV $\geq 45$ %...pág. 349
4.13	Diagnóstico de la enfermedad axilar...pág. 350
4.14	Factores relacionados con la respuesta completa patológica (RCP)...pág. 356
VI.	CONCLUSIONES...pág. 368
5.	ANEXO...pág. 373
1.	Consentimiento informado sobre quimioterapia...pág. 374
2.	Consentimiento informado sobre la realización de PET...pág. 375
6.	BIBLIOGRAFÍA...pág. 378

## **I.ABREVIATURAS**

ABCSG=Advance Breast Cancer Study Group

AC=Adriamicina, Ciclofosfamida

AD=Adriamicina, Docetaxel

AGO=Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische *Onkologie*

AJCC= American Joint Committee on Cancer

AP=Anatomía patológica

ASCO=American Society of Clinical Oncology

AT= Adriamicina, Paclitaxel

AUC= Área bajo la curva

BAG= Biopsia con aguja gruesa

BSGC= Biopsia selectiva del ganglio centinela

BMO=Biopsia de médula ósea

c= ciclo

CAFVP= Ciclofosfamida, Adriamicina, Fluorouracilo, Vincristina, Prednisona

CALGB=Cancer and Leukemia Group B

CDI=Carcinoma ductal infiltrante

CDIS=Carcinoma ductal in situ

CEX= Ciclofosfamida, Epirubicina, Capecitabina

Ck= citoqueratina

CLI=Carcinoma lobulillar infiltrante

CMLA= Carcinoma de mama localmente avanzado

CMF=Ciclofosfamida, Metotrexate, 5FU.

Cols= Colaboradores

CTC=Célula tumoral circulante

CVAP= Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina, Prednisona

d= día

D= Docetaxel

DNA= Ácido Desoxirribonucleico

DUR= Dose Uptake Ratio

DX= Docetaxel, Capecitabina

EBCTCG=Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group

EC=Epirrubicina, Ciclofosfamida

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group

EEUU= Estados Unidos

EGFR=Epidermal Grow Factor Receptor

EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer

Ev= Endovenoso

FAC=Fluorouracilo, Adriamicina, Ciclofosfamida

FEC=Fluorouracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida

FDG=Fluorodesoxiglucosa

FISH=Hibridación fluorescente in situ

G=Gramo

GEICAM=Grupo Español de Investigación en Cáncer de mama

Gem= Gemcitabina

GRD= Gross residual disease

H/E= Hematoxilina/eosina

HER-2=Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico

HIF=Hipoxia Induced Factor

HR=Hazard Ratio

IARC=International Agency for Research of Cancer

IC= infusión continua

IHQ=Inmunohistoquímica

IMC=Indice de masa corporal

ITC=Isolated tumor cells

JCO=Journal of Clinical Oncology

Kda=Kilodalton

Kg= kilogramo

M=mes

ML=mililitro

MMM= Mitoxantrone, Metotrexate, Mitomicina C

MRD= enfermedad mínima residual

MRM= mastectomía radical modificada

MVCF= Mitoxantrone, Vindesina, Ciclofosfamida, Fluorouracilo

M&P= Miller y Payne

Ng=nanogramo

NRP=No respuesta patológica

NSABP=National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

OMS=Organización Mundial de la Salud

PAAF=Punción aspiración con aguja fina

Pacl= Paclitaxel

PCR=Reacción de cadena de polimerización

PET= Tomografía por emisión de positrones

QT=Quimioterapia

QTNA= Quimioterapia neoadyuvante

RCB=Residual Cancer Burden

RCC=Respuesta completa clínica

RCP= Respuesta completa patológica

RECIST= Response criteria in solid tumours

RH=Receptores hormonales

RMN=Resonancia Magnética Nuclear

RNA= Ácido Ribonucleico

ROC=Receiver Operating Characteristic

ROR=Recurrence Odds Ratio

RPC= Respuesta parcial clínica

RPP=Respuesta parcial patológica

RR=Riesgo relativo

RT=Radioterapia

RT-PCR= Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

S= Sensibilidad

SABCS=San Antonio Breast Cancer Symposium

SBR=Scarff-Bloom-Richardson

SG=Supervivencia global

SLE= Supervivencia libre de enfermedad

SLP=Supervivencia libre de progresión

SNC= Sistema nervioso central

SLRL=Supervivencia libre de recaída local

TAC=Docetaxel, Adriamicina, Ciclofosfamida

TC=Tomografía computerizada

TCH=Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab

TN= Triple negativo

TTP=Tiempo a la progresión

VPN= valor predictivo negativo

VPP=Valor predictivo positivo

## **II.INTRODUCCIÓN**

# 1. CANCER DE MAMA: EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El carcinoma de mama es un problema de elevado impacto en la salud de la mujer. Se trata del tumor más frecuente en la mujer. En 2012 se diagnosticaron 1.670.000 casos de cáncer de mama a nivel mundial. Según estimaciones americanas en el 2014 se producirán 235.000 casos en EEUU y aproximadamente 40430 mujeres fallecerán por esta enfermedad. Se trata del 29 % de todos los cánceres en la mujer y un 15 % de la mortalidad por cáncer en esta población. (1). El riesgo de padecer un cáncer de mama a lo largo de la vida se estima en torno al 12´5 % y la probabilidad de morir por esta enfermedad para una mujer es del 3´4 % (2)

Los estudios epidemiológicos americanos observaron un incremento en la incidencia de la enfermedad a ritmo de un 1´4 % anual entre los años 1950 y 2.000 . Esto representa un aumento de un 70 % en 50 años. A partir de 1980 la incidencia ha aumentado más lentamente. Varios estudios relacionan este fenómeno con el incremento del screening poblacional y la utilización de la mamografía (3) Si bien esto puede ser así, no explica los incrementos anteriores a los años 80. A partir de la década de los 80 y en relación con el screening mamográfico poblacional, el incremento en el diagnóstico se da sobretodo a costa de tumores localizados y de tamaño menor a los 2 cm. En los años 90 aparece otro fenómeno que puede explicar el repunte en el diagnóstico de la enfermedad: el uso de la terapia hormonal sustitutiva.

En Europa se estima que alrededor de 429.000 personas padecen la enfermedad. (4) En España la incidencia del cáncer de mama en 2012 se estimó en 27000 nuevos casos, siendo la tasa anual ajustada de 84 casos por cada 100.000 mujeres. Esta tasa situa a nuestro país en una posición intermedia dentro de Europa. (5)

En 2012 fallecieron en España aproximadamente 6200 mujeres por carcinoma de mama. La tasa de mortalidad fue de 18´6 casos por 100.000 mujeres año.

La mortalidad a nivel mundial se incrementó hasta la década de los 90 de forma paralela a la creciente incidencia. Sin embargo, a partir de ese momento

se ha observado una inversión en esta tendencia. Se estima que en la actualidad existe una reducción de la mortalidad aproximadamente del 2 % anual.<sup>(6)</sup>

Este hecho parece ser debido a las mejoras en el screening y la introducción de terapias más eficaces. Este beneficio en supervivencia ha sido más acusado en las pacientes de raza blanca que en las de raza negra, aparentemente debido a que estas últimas se diagnostican de forma más tardía y en estadios más avanzados.

La Supervivencia a 5 años en EEUU se sitúa en torno al 90 %, mientras la media europea y española se encuentra en el 79 % y 83 % respectivamente.<sup>(7)</sup> En nuestro país, la mortalidad por carcinoma de mama es mayor en las Islas Canarias y Baleares.

La incidencia del cáncer de mama va aumentando con la edad siendo muy raro por debajo de los 20 años y poco frecuente por debajo de los 30 años. El mayor incremento de la incidencia se produce entre los 45-50 años. A partir de ese momento, ésta continúa aumentando pero a un ritmo menor debido a la caída del nivel de estrógenos circulantes en la mujer tras la menopausia <sup>(2)</sup> La incidencia por debajo de los 35 años es de 25 por cada 100.000 mujeres, entre los 45-49 años es de 190 por 100.000 y a partir de entonces aumenta más lentamente llegando a los 455 casos por 100.000 mujeres entre los 70-74 años.  
<sup>(4)</sup>

Existen grandes diferencias entre países registrándose la tasa de incidencia más alta en EEUU, Australia, Norte y oeste de Europa. El Este y Sur de Europa así como Sudamérica se consideran regiones de riesgo intermedio. Las áreas geográficas con menor incidencia son África y Asia. <sup>(8,9)</sup>

Se ha observado un incremento de la incidencia en las mujeres inmigrantes que pasan a residir en países de una incidencia mayor. Estos hallazgos parecen estar claramente relacionados con la adopción del estilo de vida del país de destino. <sup>(10)</sup> Los cambios en los hábitos de vida hacia la occidentalización en zonas consideradas clásicamente de bajo riesgo como

Japon o áreas urbanas de China, han provocado un creciente incremento en la incidencia y prevalencia del carcinoma de mama en esta población. (11)

La incidencia es inferior en la población de raza negra salvo para aquellos tumores que se presentan a edades más jóvenes. (12) Sin embargo, pese a una incidencia menor en esta población, nos encontramos con una supervivencia inferior. Este hecho es debido a una tendencia a un diagnóstico en estadios más avanzados. Otro factor asociado a una menor supervivencia en las mujeres afroamericanas es la mayor asociación de subtipos moleculares de peor pronóstico como el fenotipo basal-like. (13)

Estudios socioeconómicos y educacionales han demostrado una relación entre la incidencia de carcinoma de mama y un nivel socioeconómico más alto. Este hecho se puede explicar en parte por las diferencias en cuanto a la historia reproductiva. En los estratos socioeconómicos más bajos la frecuencia de embarazos a edades precoces y la multiparidad es mayor, lo que se asocia a un cierto efecto protector. (14)

## 1.1 FACTORES REPRODUCTIVOS Y HORMONALES

### 1.1.1 Menarquia

La aparición de una menarquia precoz se ha relacionado consistentemente con un incremento del riesgo de carcinoma de mama. (15) Un estudio concluyó que cada año de retraso en la menarquia se asociaba con una reducción del riesgo de cáncer de mama de un 9 % para los tumores en la premenopausia y un 4 % en la postmenopausia. (16) Esta reducción es más acusada para aquellos tumores con sobreexpresión de RH. (17) Este efecto negativo derivado de la aparición precoz de la menarquia se ha asociado con una exposición más prolongada a los estrógenos y en algún estudio también con unos mayores niveles hormonales. (18)

### 1.1.2 Características de los ciclos menstruales

Algunos estudios han relacionado la presencia de ciclos menstruales cortos con un mayor riesgo de padecer un carcinoma de mama. <sup>(15)</sup> Esto parece deberse a que la presencia de ciclos más cortos, hace que estos sean más numerosos y consiguientemente existe una mayor presencia de la fase luteínica que es donde la exposición a elevados niveles de estrógenos y progesterona es mayor. Por el contrario, la presencia de ciclos largos e irregulares parece tener un cierto efecto protector.<sup>(18)</sup>

### 1.1.3 Embarazo

Las pacientes nulíparas tienen un mayor riesgo de padecer un carcinoma de mama. Este riesgo es más evidente entre los 40-45 años pero no para aquellas pacientes diagnosticadas a edades más precoces. La mayoría de estudios epidemiológicos concluyen que las pacientes que tienen su primer hijo a edades tempranas tienen menor riesgo de padecer un carcinoma de mama. El beneficio de la paridad no es inmediato, de hecho inicialmente se asocia a un incremento del riesgo durante los primeros años. Esto parece deberse a un aumento de hormonas circulantes inicial y por el aumento de proliferación de las células mamarias como preparación a la lactancia. Este estado proliferativo hace que exista un mayor número de mutaciones. Sin embargo, la maduración del tejido mamario que se produce en el embarazo hace que se observe un beneficio consistente más a largo plazo (10-15 años). <sup>(19)</sup> No está claro que este hecho se repita en consiguientes embarazos. Los cambios que ocurren en el epitelio glandular después del primer embarazo son permanentes y permiten que las células mamarias tengan un ciclo más prolongado con un mayor tiempo en fase G1 y por consiguiente mayor posibilidad de reparación del DNA.

<sup>(20)</sup>

Se ha relacionado inversamente el número de hijos con el riesgo de carcinoma de mama. Además de este factor, se ha observado que un menor espacio entre hijos también es beneficioso. <sup>(21)</sup>

#### 1.1.4 Lactancia

Se ha postulado que el efecto protector de la lactancia es debido a que se produce una diferenciación del epitelio glandular mamario y un retraso en el reinicio de los ciclos menstruales normales tras el embarazo. El análisis conjunto de 50 estudios demostró un beneficio del 4 % por cada 12 meses de duración de la lactancia. (22)

#### 1.1.5 Edad de la menopausia

Los primeros datos al respecto derivan de estudios en los que se observó que las pacientes ooforectomizadas tenían un riesgo relativo  $<0.5$  frente a aquellas con menopausias más allá de los 55 años. Se considera que el riesgo de carcinoma de mama se incrementa un 3% con cada año de retraso en la aparición de la menopausia. (23)

#### 1.1.6 Hormonas sexuales

Existe una clara evidencia que relaciona las hormonas sexuales femeninas con la incidencia del carcinoma de mama. (24)

El estradiol es el estrógeno endógeno con mayor actividad. Circula por el torrente sanguíneo libre, unido a albúmina o ligado a una proteína transportadora de hormonas sexuales. Se considera que la porción libre y la unida a albúmina son las que actúan a nivel del tejido mamario. (25)

En las pacientes postmenopausicas, el estrógeno que circula en mayor proporción es la estrona. Los estudios muestran que los elevados niveles de Estradiol, Estrona y Estrona sulfato se relacionan en similar proporción con la presencia de carcinoma de mama. (26) Como parece claro, la asociación entre los estrógenos y los tumores de mama receptor hormonal positivo es mucho mayor que para aquellos que son receptor hormonal negativo con un RR 3 veces superior.

Los andrógenos se han postulado como otro posible factor asociado al incremento de riesgo de padecer carcinoma de mama. Se considera que pueden tener un efecto proliferativo directo sobre las células neoplásicas e indirectamente su conversión a estrógenos tendría también un efecto deletéreo. (27)

Se ha observado que la Dehidroepiandrosterona o DHEA puede presentar cierto efecto estrogénico debido a un metabolito activo y por tanto estimular el crecimiento tumoral en la postmenopausia. (28) Los datos de 2 estudios concluyen que tanto la testosterona como otros derivados androgénicos incrementan el riesgo de carcinoma de mama en la postmenopausia en un factor de 1.3-2.2. En mujeres premenopausicas, los datos son más limitados aunque estudios prospectivos muestran un incremento del riesgo similar al observado en pacientes postmenopáusicas. (29,30)

Los niveles de progesterona también se han postulado como un factor de riesgo en base a estudios indirectos. Estos se basan en que en la fase lútea se observa un mayor pico de progesterona y es en ésta en la que se aprecia un mayor número de mitosis en el tejido mamario. (27) Sin embargo, la mayoría de estudios han mostrado resultados negativos al respecto. (29,30)

En cuanto a la implicación de la Prolactina, se ha descrito la presencia de receptores para esta hormona en más del 50 % de los tumores mamarios. (31) In vitro, se ha observado que la adición de Prolactina puede incrementar la carcinogénesis, aumentando la proliferación, motilidad, supervivencia celular y angiogénesis. (32,33) La mayor parte de los estudios llevados a cabo han mostrado una relación positiva entre los niveles de prolactina y el carcinoma de mama. En un estudio con 1539 pacientes el RR fue de 1.4. (34)

### 1.1.7 Melatonina

Algunos estudios han relacionado los bajos niveles de melatonina con una incidencia aumentada de carcinoma de mama. Los primeros datos provienen de estudios en los que se observó que las mujeres que trabajaban en turnos nocturnos o rotatorios tenían una incidencia mayor de carcinoma de mama y esto se relacionó con unos niveles menores de melatonina. <sup>(35)</sup> Si bien, esto podría ser cierto, parece que son necesarios prolongados intervalos de tiempo para que esto ocurra. <sup>(36)</sup>

### 1.1.8 Anticonceptivos orales

La utilización de anticonceptivos orales se ha asociado clásicamente con un mayor riesgo de carcinoma de mama. Un análisis conjunto de 54 estudios epidemiológicos observó un riesgo mayor de carcinoma de mama con un RR de 1.24. <sup>(37)</sup> Las pacientes que dejan de tomarlos igualan su riesgo a las no tomadoras 10 años después de haberlos suspendido. La International Agency for Research of Cancer (IARC) incluyó los anticonceptivos orales dentro del grupo de sustancias carcinógenas para el ser humano. El efecto carcinógeno parece ser mayor en aquellas pacientes que los inician antes de los 20 años (RR1.54) frente a aquellas que los inician después (RR1.13). En cuanto a los anticonceptivos que contienen solo progestágenos hay pocos datos disponibles y no se ha conseguido demostrar un incremento del riesgo de carcinoma de mama. <sup>(38)</sup>

### 1.1.9 Terapia hormonal sustitutiva

La IARC incluye la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos + progestágenos como carcinógeno en el ser humano. Existen más de 30 estudios epidemiológicos así como varios metaanálisis que así lo confirman. <sup>(39,40,41)</sup>

En 1997 se publicó el análisis de 51 estudios. Un total de 52705 mujeres con cáncer de mama y 108411 sanas fueron evaluadas. El riesgo relativo de

padecer un cáncer de mama fue de 1.35 para aquellas mujeres que habían recibido tratamiento con anticonceptivos orales durante un periodo superior a los 5 años. Éste aumentaba a 1.56 cuando el periodo de tratamiento era superior a los 15 años. Sin embargo, este exceso de riesgo desaparecía tras 5 años desde el cese de la terapia hormonal. El incremento del riesgo de padecer un carcinoma de mama parece ser mayor cuando se administra una combinación de estrógenos y progestágenos que en aquellas que reciben sólo estrógenos. (42)

En cuanto al incremento de un determinado subtipo de cáncer de mama, se ha demostrado que el aumento de incidencia es básicamente en forma de carcinoma de mama RH positivo y parece que es mayor para el carcinoma lobulillar que para el ductal. (43)

## 1.2 FACTORES DIETÉTICOS

Los factores dietéticos se han postulado como uno de los causantes de la gran variabilidad en la incidencia del cáncer de mama en las diferentes regiones geográficas. Los cambios en la dieta pueden explicar el por qué del incremento de la incidencia en aquellas pacientes que migran de áreas de bajo a áreas de alto riesgo.

El consumo de grasas se ha relacionado con el incremento de mortalidad por cáncer de mama. (44) El aumento en la ingesta de grasas y la occidentalización de la dieta parece poder explicar el incremento en la incidencia de cáncer de mama en Japón en los últimos 50 años. Un metaanálisis que incluyó 12 estudios y un total de 4312 casos y 5978 controles concluyó que un incremento en 100 g en la ingesta de grasa se asociaba con un RR de 1.35, y éste era mayor en aquellas mujeres postmenopausicas con un RR de 1.48. (45)

Más recientemente, se ha intentado confirmar esta asociación entre dieta y cáncer de mama mediante estudios prospectivos aleatorizados. Así, 48835 mujeres fueron aleatorizadas a reducir la ingesta de grasas a un 20 % de la ingesta calórica total o mantener su alimentación normal. (46) Tras un seguimiento de 8 años se observó una reducción del riesgo de cáncer de

mama con un RR de 0.91 aunque no alcanzó la significación estadística. Esta reducción del riesgo no está claro si se debe a la reducción de la ingesta de grasas, la pérdida de peso o el incremento del consumo de frutas y verduras.

Se ha postulado que el incremento de la incidencia de cáncer de mama puede deberse más a la ingesta de determinados subtipos de grasas que el total de la misma. Estudios caso-control en humanos han observado que un elevado consumo de grasas monoinsaturadas como el aceite de oliva reduce el riesgo de cáncer de mama en poblaciones mediterráneas.<sup>(47)</sup> En un análisis combinado de varios estudios de cohortes se observó que la ingesta de ácidos grasos saturados se asociaba a una mayor incidencia de carcinoma de mama cuando se comparaba con las grasas monoinsaturadas (RR 1.18).<sup>(48)</sup> Con respecto al consumo de carne roja, la mayoría de estudios no encuentran relación. Sin embargo en un estudio prospectivo en pacientes premenopáusicas observó que el riesgo de cáncer de mama era 2 veces superior con el consumo de carne roja y estos tumores eran receptores hormonales positivos.<sup>(49)</sup>

En cuanto al consumo de frutas y verduras, se ha intentado demostrar un posible efecto protector. Sin embargo, el análisis conjunto de varios estudios prospectivos únicamente encontró una asociación leve y no significativa.<sup>(50)</sup> Más recientes son los resultados del estudio Epigeicam. En esta ocasión se trata de un estudio de casos y controles con un total de 2034 pacientes. Se observaron 3 patrones dietéticos claramente diferenciados. Por un lado, la dieta occidental basada en elevada ingesta en grasas saturadas, azúcares refinados, carnes rojas y bebidas calóricas. La segunda, denominada dieta prudente, basada en consumo bajo de grasas, elevado de vegetales, frutas y zumos. El tercero, dieta mediterránea, consistente en elevada ingesta de pescado, verduras, legumbre y aceites vegetales. Se observaron diferencias significativas entre casos y controles en los diferentes patrones dietéticos. La dieta occidental se asoció a una mayor proporción de cáncer de mama (OR 1.46) sobretodo en la premenopausia (OR 1.75). Por el contrario, la dieta mediterránea se asoció a una menor proporción de cáncer de mama (OR 0.56) independientemente del estatus menopáusico. Un patrón de dieta prudente no observó diferencias entre casos y controles. Se analizó también la relación

entre la dieta y los diferentes subtipos tumorales. A pesar de lo esperado, no se observó una asociación significativa entre tumores RH positivos/Her-2 negativos. Sin embargo, la dieta mediterránea se asoció a una fuerte y significativa reducción del riesgo de padecer tumores triple negativo (OR 0.32).

(51)

### 1.2.1 Factores dietéticos y edad de la menarquía

Está ampliamente demostrado que una menarquía precoz se asocia con un mayor riesgo de carcinoma de mama. Este hecho se asocia a una exposición a niveles estrogénicos elevados más precoz y prolongada en el tiempo. Algunos autores postulan que la menarquía precoz no deja de ser un reflejo de los factores nutricionales, ya que la ingesta energética parece ser uno de los mayores determinantes de la edad de aparición de la misma. En los países occidentales la edad de la menarquía se sitúa en torno a los 13 años mientras en ciertas regiones rurales de Asia es más tardía.

### 1.2.2 Peso

El peso ha sido asociado como factor de riesgo de padecer un cáncer de mama. Parece existir una relación inversa entre peso e incidencia de esta neoplasia en pacientes premenopausicas. En un metaanálisis se observó que el incremento del IMC en 2 unidades se correlacionaba con un RR de 0.94. (52) Esto parece deberse a que las pacientes con un elevado IMC tienen más ciclos menstruales irregulares con una reducción de los ciclos ovulatorios y por consiguiente una menor exposición a hormonas sexuales. Sin embargo y pese a que el riesgo parece ser menor, se ha observado un incremento en la mortalidad por el retraso en el diagnóstico en las pacientes obesas.

En la postmenopausia se ha observado un fenómeno inverso. Los niveles de estrógenos endógenos en pacientes obesas son mucho más elevados que en las delgadas por existir una mayor conversión de androstendiona a estrógenos en el tejido adiposo.(53) Pese a que se ha demostrado un incremento en el riesgo en estas pacientes, es inferior de lo esperado aunque parece ser que

este se diluye debido a que las pacientes obesas en la premenopausia tienen un factor protector que se mantiene a lo largo del tiempo. Sin embargo, la ganancia de peso entre el inicio de la edad adulta y la menopausia está más relacionada con un incremento de riesgo del cáncer de mama. <sup>(54)</sup> Las mujeres que han ganado >25 kg desde los 18 años tienen el doble de riesgo que las pacientes que presentan un peso mantenido a lo largo de su vida. <sup>(55)</sup>

### 1.2.3 Consumo de fibra

Un consumo elevado de fibra en la dieta se ha postulado como factor protector de la aparición de carcinoma de mama y esto parece ser debido a la inhibición de la reabsorción intestinal de los estrógenos excretados por la vía biliar. En un metaanálisis de 10 estudios de casos-controles se observó una reducción del 15 % en el riesgo de aparición de cáncer de mama cuando se incrementaba el consumo de fibra en 20 g al día.<sup>(45)</sup> Otros estudios no han conseguido demostrar beneficio alguno. <sup>(47)</sup>

### 1.2.4 Vitamina D

En modelos preclínicos se ha observado que la Vitamina D es capaz de reducir la proliferación celular, incrementar la apoptosis e inhibir la progresión tumoral. Un metaanálisis con 9 estudios mostró diferencias entre niveles de Vitamina D sérico y carcinoma de mama según el estatus menopáusico ( $p=0.05$ ). No se observó asociación en mujeres premenopáusicas pero sin embargo se observa una asociación inversa entre niveles de vitamina D y carcinoma de mama en postmenopausia. En estas pacientes, un incremento de 5 ng/ml en los niveles de 25 hidroxil vitamina D o 25(OH)D, se asocia a una reducción del riesgo del 12 %. <sup>(56)</sup> Un estudio prospectivo ha observado que aquellas pacientes con niveles séricos en el cuartil superior tienen un riesgo un 27 % inferior comparado con el cuartil inferior. <sup>(57)</sup>

### 1.2.5 Alcohol

Existen evidencias que demuestran una asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama. <sup>(52)</sup> El análisis conjunto de los estudios de cohortes publicados concluyen que existe un incremento del riesgo de cáncer de mama asociado con el consumo de alcohol, con un riesgo 9 % mayor por cada 10 g/día. <sup>(58)</sup>

Algunos estudios han intentado explicar el motivo de este incremento argumentando que el consumo de alcohol provoca un aumento de la biodisponibilidad de los estrógenos circulantes en pacientes premenopausicas <sup>(59)</sup> y además se ha observado que la ingesta aguda de alcohol se asocia a un incremento de los niveles de estradiol en pacientes postmenopausicas. <sup>(60)</sup>

### 1.2.6 Fitoestrógenos

La soja y los fitoestrógenos tienen un efecto estrogénico débil y menos potente que el Estradiol. Se ha estudiado su relación con el carcinoma de mama. Los países asiáticos tienen bajas tasas de incidencia de carcinoma de mama. Se ha hipotetizado que esto puede ser debido en parte a que los fitoestrógenos pueden competir con el estradiol para la unión con el receptor actuando de forma similar al Tamoxifeno. Sin embargo, el consumo de dosis elevadas de fitoestrógenos en pacientes postmenopausicas puede incrementar la actividad estrogénica. Los estudios de casos y controles no han observado una clara asociación entre el consumo de soja y el riesgo de cancer de mama aunque hay algun estudio que sugiere un beneficio con el consumo a edades tempranas.<sup>(61)</sup>

### 1.3 ACTIVIDAD FISICA

Se ha intentado demostrar el efecto protector del ejercicio físico en la incidencia del carcinoma de mama. Los beneficios del ejercicio se deben a diferentes mecanismos como la reducción de las hormonas sexuales y el insulin grow factor. (62) En edades jóvenes, el ejercicio retrasa la aparición de la menarquía. (63) Una menarquía tardía se relaciona con un menor número de ciclos ovulatorios y unas concentraciones séricas de estrógenos inferiores durante la adolescencia. Tras la menarquía se ha observado que el ejercicio moderado se asocia con una mayor incidencia de ciclos anovulatorios. (64) En las pacientes postmenopausicas, se ha observado una reducción en la conversión de androstendiona a estrógenos al reducirse las reservas de tejido adiposo.(65) La evidencia es más consistente en mujeres postmenopausicas que en las premenopausicas. (66)

### 1.4 RADIACIONES IONIZANTES

La relación entre carcinoma de mama y radiación es ampliamente conocida. La mama es un tejido especialmente sensible a la radiación en edades tempranas. En las mujeres supervivientes de los bombardeos durante la segunda guerra mundial se ha observado un claro incremento en la incidencia de carcinoma de mama sobretudo en aquellas expuestas antes de los 10 años. Sin embargo, este incremento no se observó en aquellas mujeres de más de 40 años. Esto se ha confirmado en aquellas pacientes que recibieron radioterapia como parte del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. (67)

La presencia de segundos tumores mamarios en pacientes que han recibido radioterapia por carcinoma de mama se ha observado básicamente en aquellas mujeres que recibieron tratamiento antes de los 45 años. (68)

## 1.5 FACTORES MÉDICOS

Múltiples enfermedades y fármacos se han postulado como factores de riesgo para la aparición del carcinoma de mama. En la mayoría de casos se asocia a algún tipo de modificación hormonal o en diferentes factores de crecimiento.<sup>(69)</sup>

En un estudio se observó que las mujeres postmenopausicas con diabetes tipo II tenían un incremento del riesgo de padecer un carcinoma de mama con una HR de 1.17.<sup>(70)</sup>

Se ha postulado que la hiperinsulinemia con resistencia a la insulina que se observa en la diabetes del adulto es un factor de riesgo para el desarrollo del carcinoma de mama independientemente del peso o la distribución de la grasa corporal.<sup>(71)</sup>

Otro factor que se ha relacionado con la presencia de carcinoma de mama es el haber padecido un carcinoma de tiroides. Un análisis retrospectivo llevado a cabo en 2001 concluyó que las mujeres blancas premenopausicas que habían padecido un carcinoma de tiroides tenían un RR de 1.41 de padecer un carcinoma de mama en los siguientes 20 años.<sup>(72)</sup>

La presencia de hipertensión durante el embarazo así como la preeclampsia y la eclampsia parecen tener un efecto protector sobre el carcinoma de mama según varios estudios.<sup>(73)</sup> Esto parece poder explicarse argumentando que las mujeres que padecen preeclampsia presentan niveles bajos de estrógenos durante el embarazo y elevados niveles de alfa-fetoproteína que poseen efecto antiestrogénico. Este efecto protector parece no estar solo relacionado con la gestante sino también con el feto si éste es mujer.<sup>(74)</sup>

## 1.6 SINDROMES HEREDITARIOS

La historia familiar es un conocido factor de riesgo para el desarrollo del carcinoma de mama. La proporción de cánceres de mama que se asocian a genes de alta penetrancia como el BRCA1 y 2 se estima entre un 5-10 %.<sup>(75)</sup> En los últimos años se han caracterizado una serie de alteraciones que se asocian a la presencia de carcinoma de mama, sin embargo se sabe poco de la interacción de los mismos con otros factores que pueden modular el riesgo.

Además se debe tener en cuenta que no todos los carcinomas de mama asociados a una familia tienen una relación genética sino que pueden ser fruto de la asociación a un mismo carcinógeno, a motivos culturales y socioeconómicos que puedan alterar este perfil de riesgo.

Los cánceres de mama asociados a mutaciones de genes de susceptibilidad de elevada penetrancia suelen presentarse a edades más precoces que los casos esporádicos. Además en esta situación, la prevalencia de neoplasias bilaterales, otros tumores como el carcinoma de ovario o colon o presentaciones atípicas de los mismos como el carcinoma de mama en el varón también es mayor.

Los primeros datos sobre la posible relación familiar del carcinoma de mama provienen de antes de los años 20-30 del siglo pasado. Las conclusiones a las que se llega es que el riesgo es 2 o 3 veces superior en las hijas o hermanas de pacientes con carcinoma de mama.<sup>(76)</sup> Un estudio sueco con más de 2600 pacientes concluyó que las mujeres con un familiar de primer grado afecto de carcinoma de mama tienen un RR1.7 de padecer la enfermedad frente a las que no tienen antecedentes familiares.<sup>(77)</sup> Estos datos han sido confirmados en estudios posteriores. Dentro de esta susceptibilidad, se ha observado que existía ciertas familias que tenían una gran incidencia de carcinoma de mama, cosa que hizo pensar en que debía existir un determinado tipo de herencia dominante asociado a estas. <sup>(78)</sup> Se estima que un 36 % de los cánceres de mama en mujeres entre 20 y 29 años están asociados a algún gen dominante y que esto va disminuyendo con la edad, siendo tan sólo responsable del 1 % de carcinomas de mama en mujeres de >80 años. <sup>(79)</sup>

Actualmente se conocen multitud de síndromes genéticos asociados al carcinoma de mama siendo el síndrome mama-ovario el más conocido aunque existen otros como el Li-Fraumeni, Síndrome de Cowden o el síndrome de Ataxia Telangiectasia. En todos ellos existe una relación con genes de transmisión autosómica dominante aunque con diferente nivel de penetrancia.

En los años 90 se identificaron los genes BRCA1 y 2. La frecuencia poblacional de estas mutaciones se estima en torno a 1 de cada 400 a 800 mujeres, siendo el riesgo de padecer la enfermedad hasta 10 veces superior al de la población

normal. BRCA1 y 2 son considerados genes de alta penetrancia y son los que se han asociado en mayor medida a cáncer de mama hereditario.

BRCA1 es un gen localizado en el cromosoma 17 (17q21). Este gen se transcribe en numerosos tejidos, entre ellos el ovárico y el mamario. La proteína resultante tiene como finalidad mantener la estabilidad genómica interviniendo en la reparación del DNA y en la regulación del ciclo celular. <sup>(80)</sup> BRCA2 es un gen localizado en el cromosoma 13 (13q12). La transcripción se ha observado en tejido mamario, placenta, testículo, ovario y timo.<sup>(81)</sup> BRCA2 participa en la progresión del ciclo celular y en la reparación del DNA por recombinación homóloga. La transcripción de BRCA1 y 2 es máxima al final de la fase G1 y persiste elevada durante la fase S. Los tumores asociados a mutaciones de BRCA presentan ciertas diferencias con aquellos esporádicos tanto morfológicamente como molecularmente. La mayoría de los tumores asociados a BRCA1 son de estirpe ductal, alto grado nuclear, elevado índice mitótico, asociados a necrosis y mayor infiltración linfocítica. En torno a un 10 % son carcinomas medulares. <sup>(82,83)</sup> Los tumores BRCA2 se suelen asociar a una mayor presencia tubular, menor índice mitótico que los BRCA1 pero por lo general superiores a los esporádicos. Los tumores BRCA1 se presentan con mayor frecuencia como RH negativos, Her-2 negativos y de fenotipo basal con expresión de marcadores mioepiteliales como las citoqueratinas 5, 6, 14, 17, EGFR, p-cadherina, HIF-1 y Caveolina1. <sup>(84)</sup> Se ha observado similitudes entre los tumores basales esporádicos y los asociados a mutaciones de BRCA1 por lo que se sugiere que en estos casos puede haber alguna alteración asociada a esta vía. Un 10-30 % de los tumores de mama esporádicos podrían tener metilaciones en BRCA1 que conlleva un silenciamiento del gen.

Se han identificado otros genes asociados al carcinoma de mama como el RAD51C, el TP53 (causante del síndrome de Li Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), CDH-1 (cáncer gástrico hereditario pudiendo asociarse a carcinoma lobulillar de mama) o el LKB1-STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers). <sup>(85)</sup> Además de los genes de alta penetrancia, existen otros de penetrancia intermedia o baja que también se asocian a carcinoma de mama. En el caso del gen ATM asociado a la ataxia-telangiectasia, se ha observado un riesgo de 6'8 veces

superior a la población normal. En el caso de las mujeres heterocigotas, el riesgo es de 2.2 con respecto a la población normal. Se sugiere que en torno al 3-8 % de los carcinomas de mama hereditarios se podrían explicar por la alteración de este gen. (86)

## 2. PATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA

### 2.1 CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

El cáncer de mama invasivo es una enfermedad heterogénea con diferencias en cuanto a clínica, radiología, hallazgos patológicos y comportamiento.

Los carcinomas de mama se han clasificado atendiendo a criterios morfológicos histológicos. La clasificación de la OMS recoge más de 20 tipos histológicos diferentes. El 70 % de los cánceres de mama pertenecen al subgrupo de carcinomas ductales infiltrantes. Un 10 % de los tumores serían clasificados como carcinomas lobulillares infiltrantes. Existen otras variantes histológicas como el carcinoma tubular, cribiforme, coloide, micropapilar, metaplásico,...). Estas variantes se asocian a diferente pronóstico.

#### 2.1.1 Carcinoma ductal infiltrante

Representa el grupo más voluminoso de carcinomas de mama. Habitualmente se encuentran en forma pura aunque hasta en un 28 % se pueden observar focos de otros subtipos histológicos. (87) Los carcinomas ductales infiltrantes se presentan como masa palpable, una distorsión mamográfica o ambas cosas. No es posible diferenciarlo de otros tipos histológicos tan sólo por mamografía, siendo el diagnóstico puramente anatomopatológico. Macroscópicamente se presenta como una tumoración dura, de contornos irregulares al tacto con una coloración gris blanquecina. Este aspecto se debe más al estroma desmoplásico que a las células neoplásicas. La mayoría de estas neoplasias presentan un contorno espiculado con márgenes irregulares periféricos. Su aspecto microscópico es muy heterogéneo, organizándose las células en estructuras glandulares como nidos, cordones o trabéculas de diferentes tamaños. Puede existir necrosis extensa. Las células tumorales pueden variar desde ser muy similares a las células mamarias hasta presentar un marcado pleomorfismo y atipia nuclear. Lo mismo pasa para el índice mitótico y la

desmoplasia estromal que pueden variar desde mínima en algunos casos a muy elevada en otros. El sistema de clasificación más habitual es el de Elston y Ellis que es una modificación del sistema de clasificación de Bloom-Richardson. <sup>(88)</sup> Este sistema proporciona un score en función de la formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica. Los tumores bien diferenciados son aquellos con una puntuación entre 3-5, moderadamente diferenciados 6-7 y pobremente diferenciados 8-9.

### 2.1.2 Carcinoma lobulillar infiltrante

Se trata del segundo subtipo más frecuente de cáncer de mama, representando el 10 % del total. Se ha observado un incremento de la incidencia en los últimos años que puede ser en parte explicada por el incremento del uso de la terapia hormonal sustitutiva.<sup>(89)</sup> Se caracteriza por ser multifocal y multicéntrico, siendo con cierta frecuencia bilateral. <sup>(90)</sup> La mayoría asocian focos de neoplasia lobulillar in situ. El carcinoma lobulillar infiltrante se puede presentar de forma similar al ductal aunque con cierta frecuencia los hallazgos son más sutiles. A la exploración física pueden presentarse como una induración difusa y mamográficamente pueden observarse tan sólo áreas de asimetría y distorsión arquitectural mal definidas. Es frecuente que se subestime el tamaño tanto con la exploración física como la radiológica frente al tamaño en la pieza quirúrgica.

Habitualmente se caracteriza por presentar células neoplásicas pequeñas, uniformes que invaden el estroma y frecuentemente la reacción de éste es escasa. Las figuras mitóticas suelen ser poco frecuentes. Es frecuente la pérdida de la molécula de cohesión e-cadherina.<sup>(91,92)</sup> Dentro del carcinoma lobulillar nos podemos encontrar diferentes variantes. La forma clásica comprende entre el 30 y el 70 % de los casos segun series, los sólidos un 4-20 %, la variante alveolar entre 4-19 % y los mixtos aproximadamente en 13-40 %.

<sup>(93)</sup> El resto de formas como el de células en anillo de sello, pleomórfico o el histiocitoide son muy poco frecuentes.

Los carcinomas lobulillares suelen presentar sobreexpresión de receptores hormonales, siendo rara la sobreexpresión de Her-2/neu.<sup>(94)</sup> La variante pleomórfica suele presentar con frecuencia sobreexpresión de Her-2 o alteraciones de p53 siendo el comportamiento más agresivo.<sup>(95,96)</sup>

El patrón de diseminación observado es distinto al descrito en el carcinoma ductal, siendo menos frecuentes las metástasis pulmonares, hepáticas y cerebrales. <sup>(97)</sup> Sin embargo, presenta con mayor frecuencia metástasis peritoneales, leptomeníngicas, ganglionares retroperitoneales y ováricas. Se ha comunicado la afectación gástrica en forma de linitis plástica que puede asemejar a un carcinoma primario gástrico. <sup>(98)</sup>

El pronóstico del carcinoma lobulillar parece ser algo más favorable que el ductal salvo para aquellas variantes pleomórficas y de células en anillo de sello en las que el curso suele ser más agresivo. <sup>(99,100)</sup>

### 2.1.3 Carcinoma tubular

El carcinoma tubular es un subtipo con un pronóstico muy favorable y con un bajo potencial de metastatización. Representa entre un 1 y un 4 % de los cánceres de mama. La edad de aparición suele estar en torno a los 60 años. La mayoría se presentan como alteraciones mamográficas en ausencia de masa palpable.<sup>(101)</sup> Hasta un 10 % de los casos pueden pasar desapercibidos mamográficamente. Se caracterizan por presentar una proliferación glandular bien diferenciada formando túbulos. La mayoría se asocian a un componente de carcinoma ductal in situ de bajo grado. El hecho de ser tan bien diferenciados hace que histológicamente se puedan confundir con varias entidades benignas como la adenosis esclerosante. <sup>(102)</sup>

Se trata de tumores que sobreexpresan receptores hormonales entre el 70 y el 100 % de los casos. Raramente presentan sobreexpresión de Her-2 o alteraciones de p53. Su índice proliferativo es bajo por norma general. El pronóstico es excelente y la presencia de metástasis ganglionares es baja. <sup>(103)</sup>

#### 2.1.4 Carcinoma mucinoso

El carcinoma mucinoso o coloide es un subtipo de carcinoma de mama con un pronóstico favorable. Su incidencia es inferior al 5 % de los carcinomas de mama, siendo menos de la mitad formas puras. Se suele presentar a edades tardías siendo más frecuente alrededor de la octava década.

A nivel microscópico se caracterizan por producir mucina extracelular, situándose las células formando pequeños racimos o papilas dentro de lagos de mucina. Suelen ser tumores de grado bajo o intermedio con alta expresión de receptores de estrógenos (80-90 %) y progesterona (60-70 %). Muy raramente sobreexpresan Her-2 o tienen alteraciones en p53. <sup>(104)</sup>

Menos de un 15 % de los casos presentan afectación axilar cuando se trata de las variantes puras. <sup>(105)</sup> El pronóstico por norma general es excelente.

#### 2.1.5 Carcinoma medular

Los carcinomas medulares comprenden menos del 5 % de los cánceres de mama invasivos. Suelen presentarse a edades más jóvenes que otros subtipos estando la mediana en torno a los 50-60 años. Clínicamente se trata de masas palpables, habitualmente situadas en cuadrante superoexterno. <sup>(106)</sup> Mamográficamente suelen ser masas bien definidas no asociadas a calcificaciones.

La positividad para receptores de estrógeno y progesterona es baja variando entre un 0 y un 30 % según publicaciones. La sobreexpresión de Her-2 comunicada está entre el 0 y el 15 %. Con frecuencia existen alteraciones de p53 en estos tumores. En algunos estudios que han utilizado microarrays se ha observado que la mayoría de estos tumores presentan un fenotipo basal. <sup>(107)</sup>

### 2.1.6 Carcinoma invasivo cribiforme

El carcinoma cribiforme es una neoplasia bien diferenciada con una incidencia baja y un pronóstico favorable.

Suelen existir focos de otros subtipos tumorales con relativa frecuencia siendo el carcinoma tubular el asociado más frecuentemente. El componente cribiforme suele ser de bajo o intermedio grado nuclear. En más de la mitad de los casos suele existir sobreexpresión de receptores hormonales, siendo muy poco frecuente la expresión de Her-2. <sup>(108)</sup>

### 2.1.7 Carcinoma micropapilar

Se trata de una entidad de mal pronóstico. <sup>(109)</sup> Se ha descrito en un 1.5-2.5 % de los cánceres de mama. La edad de aparición de este subtipo se encuentra entre los 55 y 62 años. El aspecto de estos tumores puede simular al carcinoma papilar ovárico. Presentan frecuentemente invasión linfovascular. Expresan receptores de estrógeno en el 70-75 % de los casos así como receptores de progesterona en el 45 %. La sobreexpresión de Her-2 se ha observado en el 36 % de los casos.

Otros subtipos tumorales poco frecuentes son el carcinoma papilar invasivo, el carcinoma metaplásico, los tumores con diferenciación neuroendocrina, adenoide quístico y el carcinoma secretor.

## 2.2 CLASIFICACION MOLECULAR DEL CANCER DE MAMA

El carcinoma de mama es un tumor con una importante heterogenicidad genética, fenotípica y clínica. La clasificación basándose en el tipo histológico, a pesar del número de subtipos, no es suficiente para poder explicar la heterogeneidad de esta neoplasia. En los últimos años y gracias a la introducción de nuevas técnicas de diagnóstico molecular se ha podido clasificar el carcinoma de mama en varias entidades diferenciadas.

En el año 2000, Charles Perou publicó los primeros datos sobre las diferencias de la expresión génica en el cáncer de mama sentando las bases de la clasificación molecular actual del carcinoma de mama. <sup>(110)</sup> En este primer estudio se analizaron la expresión génica de tejido normal y 65 tumores de 42 pacientes: 36 con carcinoma ductal infiltrante, 2 con carcinoma lobulillar infiltrante, 1 con carcinoma ductal in situ, 1 con fibroadenoma y 3 con tejido mamario normal. Se analizaron 1753 genes observándose una serie de patrones de expresión determinados que se asociaban con la proliferación y la activación de determinadas vías de señalización. Los tumores se agrupaban en dos ramas principales en función de la expresión o no de receptores de estrógeno. Los tumores que presentaban receptores de estrógeno expresaban también genes relacionados con las células luminales de los túbulos mamarios como el receptor de progesterona, Bcl-2, GATA, citoqueratinas 8,18 y 19. Además presentaban expresión de genes asociados con la activación del RE como LIV1, GATA3 y la ciclina D1 . Menos de un 20 % tenían mutaciones de p53. <sup>(111)</sup> A estos se les clasificó como tumores luminales, identificándose en estudios posteriores al menos 2 grupos de tumores luminales con distinta expresión génica y comportamiento. Los tumores que no expresaban receptores hormonales se dividieron en otros 3 grupos denominados normal, basal-like y Her-2. Estos diferentes patrones de expresión vienen determinados porque cada uno de los subtipos moleculares es originado por un tipo diferente de célula. Los tumores considerados como normal-like no presentaron expresión de genes derivados de células luminares, pero si de las células adiposas y mioepiteliales del tejido mamario normal. Los tumores Her-2 presentaban una alta expresión de Her-2 situado en el cromosoma 17q21. Los

tumores clasificados como basal-like presentaban expresión de genes típicos de las células mioepiteliales como las citoqueratinas 5 y 6, ck17, pero no asociados a receptores hormonales o Her-2.

Posteriormente, Sorlie llevó a cabo otro estudio similar con un total de 78 tumores. <sup>(112)</sup> Detectaron 476 genes que podrían considerarse relacionados con los diferentes subgrupos moleculares intrínsecos. Este estudio concluyó que además de los grupos publicados por Perou existía un tercer subgrupo dentro de los tumores luminales con un comportamiento más agresivo al que se denominó luminal C. En total 38 tumores fueron clasificados como luminal A, 6 como luminal B, 12 luminales C, 13 Her-2, 16 basales y 15 normal-like. En este estudio además de confirmar la clasificación hecha previamente por Perou se observó que aquellas pacientes incluidas en el subgrupo basal-like o Her-2 presentaban un significativo peor pronóstico en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y global.

En otro estudio del grupo de Sorlie y cols, se analizaron 534 genes en 122 tumores. En este estudio, los tumores fueron nuevamente clasificados en luminal A, B, basal-like, Her-2 y normal-like. Se incluyó un grupo de tumores de portadoras de mutaciones de BRCA-1, observándose que estos se correspondían con tumores basal-like. <sup>(113)</sup>

De estos estudios se concluye que los tumores luminal A son aquellos con una alta expresión de RE y genes reguladores de RE, baja expresión de Her-2 así como baja expresión de genes asociados a proliferación. Los tumores luminales B presentan mayor expresión de genes asociados a proliferación, una proporción variable de expresión de Her-2, mayor tasa de mutaciones de p53 y una menor expresión de RE. Los tumores Her-2 positivo se caracterizan por presentar la expresión de altos niveles de genes relacionados con Her-2 (cr 17q21) como GRB7. El 75 % son tumores de alto grado con elevada expresión de genes relacionados con la proliferación y hasta un 40 % presentan mutaciones de p53. Tan solo un 5-10 % de los tumores puede ser clasificado en este grupo.

Los tumores denominados basal like presentaban ausencia de expresión de RE, RP y Her-2 así como la expresión de genes relacionados con las células mioepiteliales del tejido mamario que se encuentran en la membrana basal (ck5/6, ck-17, ck-14, integrina B4, c-kit, vimentina, caveolinas 1 y 2 y laminina

así como EGFR). Como se observó en el estudio de Sorlie, un porcentaje de los tumores basales se encontraba asociado a mutaciones de BRCA-1.

El subgrupo normal-like lo formaban tumores con expresión de genes propios de las células mioepiteliales normales de la mama y el tejido adiposo.

La clasificación molecular del carcinoma de mama ha conseguido mejorar la predicción del pronóstico en estos tumores y por ello se ha intentado llevar a la clínica. Si bien con técnicas convencionales de IHQ podemos hacer una aproximación a los diferentes grupos, en ocasiones esta es errónea. El mayor problema viene a la hora de clasificar a las pacientes con tumores basal like ya que si bien la mayoría son tumores triple negativos, no necesariamente estos serán basales. La definición triple negativo (RE, RP y HER-2 -) no se ajusta realmente al subgrupo basal-like dado que no se tiene en cuenta aquellos marcadores de célula mioepitelial. Para obtener una mejor aproximación tenemos que considerar la ausencia de expresión de receptores de estrógeno y Her-2 así como la positividad para ck5/6 y/o EGFR. <sup>(114)</sup>

Posteriormente se ha puesto en duda la existencia del subgrupo normal-like o se ha teorizado sobre la existencia de otro subgrupo llamado claudin-low pero en la práctica habitual la clasificación molecular se divide en : luminal A, luminal B, Her-2 positivo y basal-like.

Cuando intentamos integrar la clasificación molecular a la clasificación histológica clásica podemos agrupar las siguientes características:

- Luminal A: incluye aquellos tumores de bajo grado (ki-67<14%). con sobreexpresión de receptor de estrógeno y progesterona. Su pronóstico es favorable. Se presentan como tumores luminal A los tumores ductales bien diferenciados y subtipos histológicos especiales como el carcinoma tubular, cribiforme, coloide y una proporción de carcinomas lobulillares infiltrantes.
- Luminal B: incluye aquellos tumores con sobreexpresión de receptores de estrógeno pero de grado intermedio o alto. La expresión de receptores de progesterona es menor que en los luminas A. El pronóstico es peor que en el subgrupo anterior.
- Her-2positivo/RE negativo: se trata de tumores ductales infiltrantes que expresan Her-2/neu y no expresan receptor de estrógeno. Su mayoría son carcinomas ductales infiltrantes G2-3. Incluye algunos tumores de características apocrinas. Corresponde al 15 % de los cánceres de mama.

- Carcinomas basales: se trata de carcinomas ductales en su mayoría grado 3 así como carcinoma medular, metaplásicos y carcinosarcomas. Se caracterizan por ser tumores de alto grado que no expresan receptor de estrógeno ni Her-2. Sin embargo expresan ck5/6 y EGFR. Se corresponde con un 15 % de los cánceres de mama. En un porcentaje elevado pueden existir mutaciones de BRCA. De hecho el 60-80 % de los carcinomas de mama en pacientes con mutaciones de BRCA-1 son de fenotipo basal. Se asocia a pacientes más jóvenes y es más frecuente en la raza negra.

### 3. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que agrupa distintas enfermedades con diferente pronóstico. Cuando hablamos de factor pronóstico nos referimos a aquellas características que se correlacionan con la historia natural de la enfermedad independientemente del tratamiento. Estos factores pueden ser utilizados a la hora de determinar la necesidad de terapia adyuvante. Los factores predictivos sin embargo son aquellos parámetros que se asocian a la respuesta a un tratamiento específico. Estos últimos tienen gran peso para la decisión terapéutica. Algunos factores son meramente pronósticos, otros son únicamente predictivos y otros son tanto pronósticos como predictivos.

Los factores pronósticos y predictivos más utilizados en la práctica clínica son los siguientes:

- . Estado ganglionar
- . Tamaño tumoral
- . Subtipo histológico
- . Grado nuclear o histológico
- . Marcadores de proliferación
- . Estado de receptores de estrógeno y progesterona
- . Estado de expresión de Her-2/neu
- . Marcadores de expresión génica y molecular: técnicas de microarrays

### 3.1 ESTADO GANGLIONAR AXILAR

El estado ganglionar es el factor pronóstico independiente más importante en carcinoma de mama intervenido. Junto con el tamaño tumoral, tipo histológico y grado histológico, son los únicos factores pronósticos que tienen un nivel de evidencia tipo I. Se ha observado una relación directa entre la tasa de recaídas y la supervivencia con el número de ganglios afectados. Además del número de ganglios afectados también es importante de cara al pronóstico la presencia de afectación extracapsular o la invasión de vasos linfáticos eferentes. En un estudio sobre factores pronósticos se observó que la supervivencia a 5 años en las pacientes sin afectación ganglionar era del 80 % frente a tan solo un 20 % en aquellas que presentaban afectación axilar  $\geq 16$  ganglios. <sup>(115)</sup>

En la linfadenectomía axilar deben analizarse al menos 10 ganglios. Dada la morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar se intentó determinar una serie de normogramas que fueran capaces de predecir la ausencia de afectación ganglionar pero ninguno se ha mostrado lo suficientemente sensible. <sup>(116)</sup> Posteriormente se desarrolló la técnica del ganglio centinela, de la que se hablará más adelante, como alternativa a la linfadenectomía axilar. Varios estudios retrospectivos han demostrado que el pronóstico de aquellas pacientes con biopsia selectiva del ganglio centinela negativa es superponible al de las pacientes sin afectación ganglionar por linfadenectomía. Más dudoso es el significado pronóstico de la afectación micrometastásica o la presencia de células tumorales aisladas. Parece que su pronóstico es intermedio entre N0 y N1. <sup>(117)</sup>

## 3.2 TAMAÑO TUMORAL

Después del estatus ganglionar es el factor pronóstico clásico más reconocido. Se trata de otro factor pronóstico con un nivel de evidencia I . Si bien su peso es menor que la afectación ganglionar, en las pacientes N0 es el más importante. En varios estudios se ha correlacionado el tamaño tumoral con la incidencia de afectación ganglionar y con la supervivencia. (118,119).

A medida que aumenta el tamaño tumoral, lo hace la tasa de recaída. Un estudio retrospectivo de la década de los 70 observó que los tumores de < 2 cm tenían un riesgo de recaída a los 30 años del 25 %, siendo del 35 % entre 2 y 3 cm, y superior al 50 % entre 3 y 5 cm.(121) Según datos del Memorial Sloan-Kettering, los pacientes con tumores de < 1 cm tienen una tasa de recaída a 20 años de en torno al 12 % (122) siendo similar a lo publicado por el NSABP (10 %) en un estudio con >10.000 pacientes de las cuales 1259 presentaban tumores T1.(123)

## 3.3 GRADO HISTOLOGICO

Se trata de otro factor pronóstico con un nivel de evidencia I. El grado histológico pese a presentar ciertos problemas de reproducibilidad, es una herramienta estandarizada que se correlaciona de forma bastante adecuada con el pronóstico (124)

El sistema más habitual de clasificación en carcinoma de mama es el Scarff-Bloom-Richardson(SBR) que combina criterios estructurales con citológicos (125) el grado nuclear de Fisher. (126)

El sistema de clasificación de SBR considera el grado de diferenciación, el grado de pleomorfismo y el índice mitótico puntuándolos entre 1 y 3. La diferenciación tiene en cuenta la presencia de formaciones tubulares, glandulares y papilares. Como pleomorfismo se clasifica la forma de la célula y el núcleo, siendo mayor la puntuación cuanto más irregular es la célula. Por último el índice mitótico evalúa el número de mitosis por campo y refleja la tasa de proliferación de la célula.

Los tumores se clasifican en bien diferenciados si presentan una suma de entre 3 y 5 puntos, moderadamente diferenciados si suman 6-7 puntos y pobremente diferenciados si el score es de 8 o 9.

El sistema de Fisher evalúa el grado nuclear y se mide según tamaño, forma, componente nucleolar, patrón de cromatina e índice mitótico. En 1984, Fisher publicó una supervivencia con un seguimiento de 8 años del 86 % en tumores con bajo grado nuclear frente al 64 % en las pacientes de alto grado. (127)

En la actualidad el índice pronóstico más utilizado es el SBR modificado o Nottingham combined Histologic grade (NCHG). Los estudios publicados por Page y Simpson demostraron que el NCHG es un factor pronóstico independiente y por ello se considera de elección en todos los carcinomas de mama. (128,129) Este sistema tiene en cuenta la formación de túbulos, la presencia de mitosis y el pleomorfismo nuclear. A cada uno de estos ítems se le asocia una puntuación entre 1 y 3. La suma de las 3 categorías es la que clasifica a los tumores en: bajo (3-5), intermedio (6-7) y alto grado (8-9).

### 3.4 TIPO HISTOLOGICO

Se trata de otro factor pronóstico que cuenta con un nivel de evidencia I. Aproximadamente el 80 % de los cánceres de mama son ductales infiltrantes sin otra especificación (NOS). Existen otros subtipos con características pronósticas diferenciadas.

El carcinoma inflamatorio es una forma de mal pronóstico que se caracteriza por la aparición de edema y eritema mamario rápidamente progresivo sin una clara masa. Se estima que se trata aproximadamente del 2 % de todos los cánceres de mama. La supervivencia con tratamiento local exclusivo está en torno al 5% a 5 años, sin embargo la introducción de la terapia sistémica ha mejorado el pronóstico de estas pacientes. (130)

El carcinoma lobulillar infiltrante es el causante del 10 % de los cánceres de mama. Se trata de un subtipo tumoral con tendencia a presentarse como grandes masas, ser hormonodependiente y en edades más avanzadas. No parece existir diferencias pronósticas con respecto al carcinoma ductal infiltrante. (131)

Los tumores papilares, tubulares, mucinosos, cribiforme y adenoide quístico presentan un pronóstico claramente más favorable que el CDI clásico.

### 3.5 INDICE PROLIFERATIVO

El índice proliferativo se ha demostrado como factor pronóstico independiente en varios estudios. Existen varios índices siendo los más utilizados el índice mitótico y el ki-67. El índice proliferativo posee un nivel de evidencia tipo I. El método más antiguo para cuantificar la proliferación celular se basa en el conteo de las mitosis por campo (índice mitótico). Las pacientes con un mayor número de mitosis se asocian de forma significativa con un peor pronóstico. <sup>(132)</sup> Estos datos han sido confirmados y validados en un estudio prospectivo posterior publicado en JCO en 2005 en el que se incluyeron 516 pacientes. La presencia de un alto índice proliferativo se asoció con una HR de 3.12 para recurrencia ( $p=0.0001$ ) y 4.42 ( $p<0.0001$ ) para mortalidad. <sup>(133)</sup>

En los últimos tiempos, el ki-67 ha ido tomando relevancia como medida del índice proliferativo. El ki-67 es un anticuerpo específico para un antígeno nuclear que se expresa en aquellas células proliferantes (fases G1 tardía, S, M, G2). El gen que codifica la proteína detectada por el anticuerpo ki-67 se encuentra en el cromosoma 10q25. En la actualidad existen anticuerpos nuevos como MIB1 y ki67 policlonal que tienen la ventaja de que la técnica se puede llevar a cabo en tejido fijado y no precisa tejido fresco o congelado. <sup>(134)</sup> Un ki-67 o MIB1 elevados se correlacionan con un peor pronóstico en la mayoría de estudios. <sup>(135)</sup> Estos presentan un mayor tamaño, afectación ganglionar y fenómenos como la invasión linfovascular. Un metaanálisis con 12000 pacientes observó un incremento de la tasa de recaída tanto en pacientes con ganglios positivos como negativos y una peor supervivencia global en aquellos pacientes con mayor ki-67 (HR=1.59,  $p<0.01$ ) <sup>(136)</sup> La guía de consenso de Sant Gallen divide los tumores en bajo índice proliferativo (ki-67  $\leq 14$ ), intermedio (15-29) y alto ( $\geq 30$ ).

### 3.6 INVASIÓN LINFOVASCULAR

Se trata de un factor pronóstico con un nivel de evidencia II. Varios estudios han demostrado su valor como factor pronóstico independiente de recaída sobretodo en pacientes con tumores T1N0. <sup>(137)</sup> Parece que eso podría permitir identificar un subgrupo de pacientes con tumores pequeños y sin afectación axilar con un mayor riesgo de recaída. Un estudio con 461 pacientes con tumores T1N0 observó una supervivencia del 64 % para las pacientes que presentaban invasión linfovascular y un 81 % para las que no, con un seguimiento de 20 años. <sup>(138)</sup> Desde 2007 se incluye la invasión linfovascular dentro de los factores pronósticos de las guías de consenso de Sant Gallen. <sup>(139)</sup>

### 3.7 RECEPTOR DE ESTRÓGENO Y PROGESTERONA

La presencia de receptores para estrógeno y progesterona son un factor predictivo de respuesta a terapia endocrina a la vez que un factor pronóstico. La medicina basada en la evidencia los cataloga en un nivel de evidencia I. Se sabe desde finales de la década de los 70 que las pacientes que presentan expresión de receptor de estrógeno y progesterona tienen una supervivencia libre de enfermedad más prolongada que las pacientes con tumores no hormonodependientes. Una vez pasados 5 años, este beneficio se va perdiendo.

El poder predictor de respuesta a hormonoterapia ha sido evaluado en varios estudios prospectivos siendo la forma más objetiva para ello los ensayos clínicos en neoadyuvancia. La tasa de respuesta al Letrozol fue de un 63 % en los tumores con expresión de RE y RP frente a 8 % en aquellos en los que no existía expresión.<sup>(140)</sup> Por ello, la recomendación es que la expresión de receptor de estrógeno y progesterona debe llevarse a cabo en todos los tumores de mama.

### 3.8 HER-2

El gen Her-2 forma parte de una familia de receptores de factores de crecimiento formada por 4 miembros: Her-1 o EGFR, Her-2, Her-3 y Her-4. Her-2 se encuentra sobreexpresado en un 18-20 % de los cánceres de mama. Se localiza en el cromosoma 17, concretamente en el locus 17q21.1. Codifica una proteína transmembrana con actividad quinasa de 185 kda. Se ha demostrado que se trata de un potente factor asociado a mal pronóstico y menor tiempo a la progresión (categoría de la evidencia I). Como factor predictivo se ha asociado a una menor respuesta a terapia endocrina y quimioterapia en general salvo en el caso de las antraciclinas. Sin embargo, es un potente predictor de respuesta (nivel de evidencia A) a terapia anti-Her2 como se demostró en los estudios iniciales de Trastuzumab (anticuerpo monoclonal frente a Her-2) en combinación con quimioterapia. Se observó que aquellas pacientes con positividad para Her-2 independientemente de su determinación por IHQ o FISH presentaba una mayor SLP y SG cuando se asociaba Trastuzumab a la quimioterapia estandar. <sup>(141)</sup> Estos resultados han sido confirmados posteriormente en una multitud de ensayos clínicos en enfermedad metastásica y en enfermedad precoz. En adyuvancia la reducción del riesgo de muerte cuando se asocia Trastuzumab a la quimioterapia se estima en un 30 %, siendo el beneficio en supervivencia libre de enfermedad del 50 %. <sup>(142,143)</sup>

En la actualidad se recomienda que se realice su determinación en todo carcinoma de mama dada su importancia a la hora de la selección de la mejor terapia.

### 3.9 P53

Se trata un factor pronóstico con un nivel de evidencia II. El gen p53 se encuentra en el cromosoma 17p13 y codifica una proteína implicada en el control del ciclo celular, la apoptosis y el mantenimiento de la estabilidad génica. Juega un papel relevante en la transición de G0 a G1 y en la reparación del ADN. La pérdida de función de p53 o su fosforilación conllevan una disminución en la expresión de los genes que inhiben el crecimiento y proliferación celular. Aproximadamente un tercio de los cánceres de mama tienen mutaciones de p53. <sup>(144)</sup> La vida media de p53 wild type es muy corta por lo que su utilidad es muy baja. Sin embargo, las formas mutadas tienen una vida media prolongada por lo que pueden ser detectadas por IHQ o PCR.

La sobreexpresión de p53 se asocia con un peor pronóstico en pacientes con ganglios negativos que no reciben adyuvancia. Como factor predictivo de respuesta a tratamiento, existen resultados discordantes aunque se podría correlacionar con una mejor respuesta al tratamiento citostático. <sup>(145)</sup>

### 3.10 EDAD

La edad < 35 años se ha considerado clásicamente un factor de mal pronóstico. Esto se debe a que habitualmente se asocian a tumores de alto grado y ausencia de receptores hormonales. <sup>(146)</sup> En San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2012 se presentaron los datos de un metaanálisis sobre tratamiento neoadyuvante en carcinoma de mama. El grupo de pacientes < 35 años se asoció a una mayor tasa de respuestas completas patológicas. Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente inferior para las pacientes de este grupo de edad frente a las de 36-50 y > 50 años. <sup>(147)</sup>

### 3.11 RAZA

Se ha postulado la existencia de diferencias raciales en el pronóstico del carcinoma de mama. En Estados Unidos se ha observado que las pacientes de raza negra o hispana se asocian a un peor pronóstico que parece deberse en parte a que son diagnosticadas en estadios más avanzados aunque también a la presencia de tumores con índices proliferativos más altos y ausencia de expresión de receptores hormonales. (148)

### 3.12 METÁSTASIS EN MÉDULA ÓSEA Y CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES

La presencia de células tumorales en médula ósea se ha asociado a un peor pronóstico. El estudio de 552 pacientes con estadios I-III demostró que un 36 % de ellas presentaban células tumorales en el aspirado medular. Estas se observaron más frecuentemente en aquellas pacientes con tumores de alto riesgo (alto grado, tamaño elevado, carcinoma inflamatorio) (149)

Un estudio publicado en JCO en 2004 exploró el significado de la persistencia de células tumorales en médula ósea tras el tratamiento adyuvante. A 296 pacientes con tumores estadios I-III, de las cuales 112 eran N0, se les realizó una BMO al diagnóstico. El 28 % presentaron células tumorales aisladas en MO. Se realizó una segunda BMO tras el tratamiento adyuvante. Aquellas pacientes en las que persistía la afectación medular presentaron una menor SLE y SG. La presencia de ITC en el segundo aspirado se asoció a una tasa de recaída del 62 % frente a un 21 % en aquellas con ambas biopsias negativas. (150)

La presencia de >5 células tumorales circulantes (CTC) en 7,5 ml de sangre periférica, se ha asociado a un peor pronóstico en SLP y SG en un estudio con 102 pacientes. Las pacientes con cáncer de mama metastásico con >5 CTC presentaron una peor SLP ( 3 vs 7 m) y SG ( 10 vs 22 m). (151)

Hasta la fecha y a falta de una evidencia mayor, las guías de práctica clínica no recomiendan su utilización rutinaria en la monitorización de las pacientes con carcinoma de mama avanzado.

### 3.13 PERFILES Y PLATAFORMAS GENÓMICAS

Pese a lo más que demostrada utilidad de los parámetros clínicos antes expuestos a la hora de determinar el pronóstico, no se ha podido discernir el por qué tumores clinicopatológicamente similares pueden tener una evolución totalmente distinta. La determinación de los distintos perfiles génicos iniciada por Perou en el año 2000 consiguió clasificar el cáncer de mama en 5 subtipos intrínsecos diferenciados según pronóstico. Perou y colaboradores clasificaron los tumores en Luminal A, B, Normal, Her-2 y basal like. Cada uno de estos grupos presentaba un pronóstico distinto, siendo más favorable en aquellos pacientes con tumores luminales (especialmente luminal A) y peor en Her-2 o basal-like. Varios estudios posteriores han validado esta clasificación y su correlación con el pronóstico de las pacientes.

Con la evolución de la genómica y las técnicas de microarrays se ha conseguido determinar improntas moleculares individuales para cada tumor siendo posible determinar el pronóstico de forma más precisa. Estas técnicas permiten determinar la expresión de ARN mensajero de miles de genes a la vez.

Las firmas génicas que han sido validadas como factor pronóstico han sido la firma de Rotterdam, Amsterdam (Mammaprint), Oncotype Dx, PAM50.

La firma génica de Rotterdam incluyó el análisis de 76 genes en un total de 286 muestras de carcinoma de mama ganglios negativos que no recibieron terapia adyuvante. <sup>(152)</sup> Se analizó retrospectivamente con un seguimiento de 8 años. 93 pacientes desarrollaron metástasis a distancia. La sensibilidad de este perfil génico fue de un 93 % para la predicción de la aparición de metástasis a distancia. En un análisis multivariante para supervivencia libre de enfermedad, la firma génica fue la única variable con significación estadística para la predicción pronóstica. Estos datos fueron validados posteriormente en un estudio con 180 pacientes sin afectación ganglionar que no recibieron tratamiento adyuvante. La HR para recaída fue de 7,41 cuando se comparaba el grupo de alto con el de bajo riesgo. La supervivencia libre de metástasis a distancia a 5 y 10 años fue del 96 % y 94 % respectivamente para las de buen

pronóstico. Por el contrario las del grupo de alto riesgo fueron 74 % y 65 % respectivamente. <sup>(153)</sup>

La firma pronóstica de Amsterdam o Mammaprint se desarrolló a partir del estudio de 98 tumores con ganglios negativos de los cuales 44 habían presentado metástasis en los primeros 5 años de seguimiento. Tras el estudio de dichas muestras se seleccionaron 70 genes que fueron capaces de predecir con una sensibilidad del 83 % aquellas pacientes de alto riesgo de metástasis. <sup>(154)</sup> Posteriormente se han publicado 3 estudios que han validado estos datos. El Netherlands Cancer Institute llevó a cabo un análisis retrospectivo de 295 tumores. <sup>(155)</sup> Las pacientes podían haber recibido tratamiento adyuvante. Tras un seguimiento de 7 años se observó que este chip génico era capaz de predecir el pronóstico, siendo la supervivencia del 97 % para el grupo de buen pronóstico frente al 74 % para las de mal pronóstico. Esta firma era factor pronóstico independiente del tamaño del tumor así como de la afectación ganglionar o el uso de tratamiento adyuvante. Posteriormente se presentaron los datos de un estudio retrospectivo con 302 pacientes con tumores T1-2N0 seguidas durante 10 años. <sup>(156)</sup> La HR para supervivencia fue de 2.63 en el grupo de alto frente a bajo riesgo por lo que se confirmó la validez del método para diferenciar a las pacientes en grupos pronósticos.

La EORTC ha llevado a cabo un estudio prospectivo (MINDACT) con 6600 pacientes N0 o N1 (1-3 ganglios afectados) del que estamos pendientes de resultados. Las pacientes se aleatorizaron a tratamiento adyuvante según el perfil génico medido por mammaprint frente al perfil clínico determinado por riesgo de recurrencia según adjuvantonline. Ésta última es una herramienta utilizada para asesorar del riesgo de recaída o muerte en los siguientes 10 años en función de parámetros clínicos (edad, status menopáusico, presencia de receptores hormonales y número de ganglios afectados) y el tipo de tratamiento adyuvante (quimioterapia, hormonoterapia o ambos y sus diferentes esquemas). En el momento actual se encuentra pendiente de resultados. <sup>(157,158)</sup>

La firma Oncotype dx se basa en 21 genes Estos fueron seleccionados a partir de 250 genes estudiados en 447 pacientes con cancer de mama sin afectación ganglionar. Del análisis de estos 21 se obtiene un Recurrence Score (RS)

calculado a partir de una fórmula matemática en la que se le asigna un peso a cada uno de los genes. Esta plataforma fue validada a partir del estudio NSABP-B14 en el que se valoró el beneficio de Tamoxifeno adyuvante en pacientes con cáncer de mama N0 y la positividad para RE. De las 2617 pacientes del estudio, se seleccionaron las 668 muestras de tumor disponibles y se analizó la tasa de recaída a 10 años. <sup>(159)</sup> Las pacientes se clasificaron en alto, intermedio y bajo riesgo. El RS se mostró factor pronóstico independiente. En estudios posteriores se ha observado que un elevado RS predice un beneficio para la quimioterapia en pacientes con ganglios negativos y positivos. El análisis de una cohorte de 651 pacientes del estudio NSABP-B20 tratadas con Tamoxifeno o Tamoxifeno + QT demostró que un elevado score se correlaciona con un mayor beneficio de la adición de QT (RR: 0.26 y reducción de la tasa de recaídas del 27 % a 10 años) <sup>(160)</sup>

El problema de Oncotype a la hora de predecir el beneficio del tratamiento adyuvante con quimioterapia radica en aquellas pacientes con RS intermedio . Por ese motivo se ha diseñado el estudio TAILORX que prevee incluir a más de 10.000 pacientes de 900 centros en EEUU y Canadá que intentará contestar a esta pregunta.

La firma génica PAM50 (Prosigna ®) mide la expresión de 50 genes. Además de ofrecer datos pronósticos y predictivos, clasifica los tumores en función del subtipo intrínseco (Luminal A, Luminal B, Her-2 y Basal-like). A diferencia de otras plataformas, se tienen en cuenta otros factores como el tamaño tumoral y el número de ganglios afectados en el score. La firma ha sido validada en 2 grandes estudios. El primero de ellos es el estudio TransATAC. Se obtuvo RNA de 1372 bloques tumorales de pacientes postmenopausicas con tumores RH positivo procedentes del estudio ATAC. Estas muestras fueron analizadas mediante Oncotype Dx, PAM50 y factores inmunohistoquímicos clásicos. El score (ROR) utilizado por PAM50 aportó información pronóstica en todos los grupos de tumores: ganglio negativo, ganglio positivo, Her-2 positivo y Her-2 negativo. La información pronóstica del ROR fue superior a la obtenida por el RS de oncotype dx. Una proporción mayor de pacientes fue incluida en el grupo de alto riesgo y menor en el de riesgo intermedio con PAM50 que con Oncotype. <sup>(161)</sup>

El segundo estudio fue publicado en 2014. En esta ocasión se seleccionaron un total de 1478 muestras de pacientes tratadas con terapia endocrina en adyuvancia pertenecientes al estudio ABCSG-8. Nuevamente, el ROR fue capaz de añadir información pronóstica a los factores clínicos clásicos ( $p < 0.0001$ ). Todos los casos fueron clasificados acorde a su subtipo intrínseco. La cohorte luminal A presentó un ROR inferior a los tumores clasificados como luminal B. La probabilidad de supervivencia libre de recurrencia a distancia fue del 96.7 % en las pacientes con ROR de bajo riesgo, 91.3 % en las de riesgo intermedio y 79.9 % en las de alto riesgo. (162)

Una quinta firma génica ha sido validada recientemente. En este caso, Endopredict® utiliza tan sólo una batería de 11 genes. Al igual que en el caso de Prosigna, el score tiene en cuenta el tamaño tumoral y el número de ganglios afectados. Ha sido validado en un estudio que incluyó muestras de 376 pacientes del estudio ABCSG-6 y 1324 del ABCSG-8. A 10 años la tasa de recurrencia fue del 8 % en las pacientes clasificadas como bajo riesgo y del 22 % en las de alto riesgo que pertenecían al ABCSG-6 ( $p < 0.001$ ). En las pertenecientes al ABCSG-8 estos datos fueron del 6 % y 15 % respectivamente ( $p < 0.001$ ). (163)

En 2014 se publicó otro estudio de validación de esta firma. En este caso se utilizaron un total de 800 muestras derivadas del estudio Geicam 9906. Las pacientes habían recibido tratamiento adyuvante con quimioterapia ( 6 ciclos de FEC o 4 ciclos del mismo esquema seguido de Paclitaxel). El 25 % de las pacientes fueron clasificadas como bajo riesgo. La SLE fue del 93 % para el grupo de bajo riesgo y del 70 % para el de alto riesgo. En el análisis multivariante se observó que el score aportado por Endopredict se comportaba como un factor pronóstico independiente tras el ajuste por edad, grado, estatus ganglionar, RE, RP y ki-67. Endopredict fue pronóstico tanto en pacientes premenopausicas (HR 6.7;  $p < 0.0001$ ) como postmenopausicas (HR 3.3;  $p = 0.0109$ ). (164)

## 4. DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACION DEL CARCINOMA DE MAMA

Los sistemas de estadiaje tienen como objetivo agrupar a los pacientes en subgrupos con un similar pronóstico y a partir de ello permitir tomar decisiones terapéuticas. En primer lugar, una correcta estadificación nos va a permitir determinar que pacientes presentan una enfermedad metastásica y por tanto van a ser incurables. Se recomienda realizar el estudio de extensión de forma prequirúrgica debido a que aquellas pacientes en las que se detecten metástasis, la cirugía del primario podría ser demorada con la intención de iniciar un tratamiento sistémico con la mayor brevedad posible.

La determinación del tamaño y estatus ganglionar permite establecer en mayor o menor grado el riesgo de recaída de la paciente, y por tanto la necesidad o no de tratamientos complementarios a la cirugía.

El estudio de toda neoplasia de mama debe dirigirse al diagnóstico de la enfermedad locorregional y el despistaje de la enfermedad a distancia.

La evaluación de la enfermedad locorregional debe incluir el estudio mamario ipsilateral, contralateral y ambas axilas. Esto se lleva a cabo mediante la exploración física, la mamografía, la ecografía y la RMN. Estas pruebas permiten determinar el tamaño del tumor primario así como la presencia de enfermedad multifocal o multicéntrica, tumores sincrónicos ipsi o contralaterales y la existencia de adenopatías axilares. Se estima que la tasa de detección de neoplasias mamarias contralaterales por exploración física es de un 0.2-1 % y por mamografía estaría en el 1-3 %. <sup>(165)</sup> La RMN ha mejorado la tasa de detección de estas lesiones, siendo diagnosticadas en aproximadamente un 3-5 % de las pacientes. <sup>(166)</sup>

Un estudio americano con 969 pacientes detectó la presencia de carcinomas de mama contralaterales ocultos en el 3.1 % de las pacientes. <sup>(167)</sup>

El estudio de extensión permite detectar la presencia de metástasis a distancia. El riesgo de encontrar afectación metastásica oculta en una paciente

asintomática va a estar relacionado con el estadio local (tumor y afectación ganglionar), siendo mayor conforme aumenta este. El Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative llevó a cabo una revisión sistemática en la que se analizó la tasa de detección de las diferentes técnicas según el estadio con un intervalo de confianza del 95 %. <sup>(168)</sup> El diagnóstico de metástasis ocultas fue del 3.1 % para la gammagrafía ósea, 0.6 % para la detección de metástasis hepáticas por ecografía abdominal y 0.5 % la detección de metástasis pulmonares por rx de tórax.

## 4.1 HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS Y DE EXTENSIÓN EN EL CARCINOMA DE MAMA <sup>(169)</sup>

### 4.1.1 Radiología de tórax

La sensibilidad de la radiografía de tórax es baja estando entre el 30 y el 75 %. La especificidad alcanza el 99 %. La detección de metástasis pulmonares por radiología convencional según el estadio sería de un 0.1 % en estadios I, 0.2 % en estadios II y 1.7 % en estadios III.

### 4.1.2 Ecografía abdominal

La sensibilidad de la ecografía abdominal en diferentes estudios se sitúa entre el 29 y el 62 % con una especificidad del 99 %. La tasa de detección por estadios se estima en un 0.1 % en estadio I, 0.2 % en estadio II y un 1.7 % en estadio III.

### 4.1.3 Tomografía Computerizada

En la práctica diaria no se recomienda la realización de TC de rutina en la estadificación del carcinoma de mama. Esto se basa en los resultados de diversos estudios. En un análisis retrospectivo de 117 pacientes en los que la mayoría eran estadios clínicos I o II (76%) se observó que tan sólo el 4 % presentaba metástasis ocultas. Cuando se analizan por separado aquellos tumores T1 o T2 concluyen que tan sólo el 1.1 % de estos casos son metastásicos. (170) Sin embargo, otro estudio retrospectivo apoya la realización de TC en aquellas pacientes que fueron consideradas de alto riesgo (10 o más ganglios afectados en la cirugía). En estas pacientes el 13.3 % de las pacientes fueron diagnosticadas de metástasis previamente no conocidas. (171)

#### 4.1.4 Gammagrafía ósea

Diferentes estudios han evaluado la sensibilidad de la gammagrafía ósea en la detección de las metástasis óseas en el carcinoma de mama. Estos han mostrado una sensibilidad variable entre el 48 y el 92 %. La especificidad se encuentra en torno al 94-96 % siendo la tasa de falsos positivos aproximadamente del 3 %. Ante la presencia de lesiones únicas, se estima que tan solo el 9 % corresponden realmente a metástasis. <sup>(172)</sup> La tasa de detección de metástasis óseas no sintomáticas por estadio sería del 0.5 % para los estadios I, 2.4 % en los estadios II y 8.3 % en los estadios III.

#### 4.1.5 Tomografía de emisión de Positrones (PET)

El 18FDG-PET ha sido evaluado en la detección de metástasis a distancia. Un metaanálisis concluye que la sensibilidad es del 92.7 % y su especificidad del 81.6 %. <sup>(173)</sup> Un estudio prospectivo con 200 pacientes evaluó su utilidad frente a las técnicas de estadificación convencionales. En este trabajo, 6 de ellas fueron clasificadas como metastásicas. En tan sólo 2 de ellas las metástasis fueron detectadas exclusivamente por PET. <sup>(174)</sup> Otro dato a tener en cuenta en contra de su utilización rutinaria es la elevada tasas de falsos positivos. Por ello, no se considera indicada en la estadificación. <sup>(175)</sup> Donde podría estar indicado es en aquellas pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado o para la evaluación de la cadena mamaria interna o mediastino. La aplicación potencial del FDG-PET más estudiada en los últimos años es la evaluación de la respuesta precoz a la terapia sistémica como se analizará más adelante.

#### 4.1.6 Estudios analíticos

Toda paciente diagnosticada de carcinoma de mama debe contar con un estudio de hematimetría, coagulación y una bioquímica completa con estudio de función hepática y fosfatasa alcalina. Un estudio observó en una serie de más de 1100 pacientes, que la realización de una analítica que evaluase estos parámetros tenía una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 98 % con una tasa de falsos positivos del 1.5 % a la hora de detectar aquellas pacientes con enfermedad avanzada. (176)

Los marcadores tumorales CA15.3, CEA y CA27.29 no han mostrado ser útiles para confirmar o excluir la presencia de metástasis ocultas por lo que no se consideran útiles en el diagnóstico de extensión. Sin embargo, el CEA y el CA15.3 pueden tener cierta utilidad en la monitorización de las pacientes con enfermedad avanzada en tratamiento y en ocasiones puede ayudar en la detección precoz de recidivas o progresiones de la enfermedad.

Otros estudios como la detección de micrometástasis en médula ósea no se han mostrado útiles en la estadificación. En el análisis combinado de varios estudios con un total de 4703 pacientes se observó que la presencia de células positivas para citoqueratina en médula ósea era de un 30´6 %, aunque tan sólo entre un 30 y un 50 % de estas pacientes acabó desarrollando enfermedad metastásica. (177)

## 4.2 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadiaje más habitual es el de la American Joint Commitee on Cancer (AJCC). En carcinoma de mama existe una clasificación clínica y otra patológica.<sup>(178)</sup>

El sistema de estadificación de la AJCC tiene en cuenta 3 factores y por ello es conocido tambien como TNM, donde la T hace referencia al tamaño tumoral del primario, N a la afectación ganglionar y M que hace referencia a la presencia de metástasis. En la actualidad se utiliza la 7ª edición de la clasificación de la AJCC publicada en 2010.

### 4.2.1 T (Tamaño): tanto clasificación clínica como patológica

Tx	El tamaño tumoral no puede ser determinado.
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ. Esta categoría comprende la presencia de carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ y la enfermedad de Paget del pezón en ausencia de carcinoma invasivo o in situ.
T1	Tumor con diámetro mayor $\leq$ 20 mm . T1mi: Tumor invasivo $\leq$ 1 mm . T1a: Tumor invasivo $>$ 1 mm pero $\leq$ 5 mm . T1b: Tumor invasivo $>$ 5 mm pero $\leq$ 1 cm . T1c: Tumor invasivo $>$ 1 cm pero $\leq$ 2 cm
T2	Tumor invasivo $>$ 2 cm pero $\leq$ 5 cm
T3	Tumor invasivo $>$ 5 cm
T4	Cualquier tumor con invasión directa a pared torácica y/o piel . T4a: Tumor con afectación de pared torácica . T4b: Tumor con edema, ulceración o presencia de nódulos satélites homolaterales . T4c: T4a + T4b . T4d: Carcinoma inflamatorio de mama

## 4.2.2 N: afectación ganglionar

### 4.2.2.1 Clínica

Nx	No puede evaluarse la afectación ganglionar
N0	Sin afectación ganglionar
N1	Ganglios móviles en nivel I y/o II
N2	Metástasis ganglionares en axila ipsilateral en nivel I y/o II fijos o adheridos a planos profundos, o afectación supraclavicular ipsilateral clínica en ausencia de afectación axilar . N2a: Metástasis axilares de nivel I/II fijas a otras estructuras . N2b: Presencia clínica de metástasis supraclaviculares en ausencia de afectación axilar ipsilateral
N3	Metástasis infraclaviculares (nivel III) con o sin afectación ganglionar ipsilateral (nivel I/II) o afectación clínica mamaria interna con presencia de afectación ganglionar ipsilateral o afectación supraclavicular con o sin afectación ganglionar o mamaria interna. . N3a: Afectación infraclavicular ipsilateral . N3b: Metástasis ipsilaterales en cadena mamaria interna y ganglios axilares . N3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares.

#### 4.2.2.2 pN (estadio ganglionar patológico)

pNx	no se pueden evaluar los ganglios axilares
pN0	<p>No afectación ganglionar axilar. Se considera N0 la presencia de células tumorales aisladas (ITC). Se clasifican como ITC aquellos acúmulos de células &lt;0.2 mm o células aisladas o un cluster de &lt; 200 células</p> <p>.pN0(i-): Ausencia de afectación ganglionar tanto por H/E como por IHQ.</p> <p>.pN0(i+): presencia de células malignas en acúmulos &lt; 0.2 mm detectadas por H/E o IHQ</p> <p>.pN0 (mol-): ausencia de células malignas por técnicas moleculares de RT-PCR</p> <p>.pN0 (mol +): Metástasis ganglionares no detectadas por H/E o IHQ pero si por RT-PCR.</p>
pN1	<p>micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios axilares y/o metástasis en mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela pero no clínicamente</p> <p>. pN1mi: metástasis ganglionares axilares &gt;0.2 mm y ≤ 2mm.</p> <p>. pN1a: metástasis en 1-3 ganglios axilares siendo al menos 1 de ella &gt; 2 mm.</p> <p>. pN1b: metástasis ganglionares en mamaria interna detectadas por biopsia selectiva del ganglio centinela</p> <p>. pN1c: Metástasis en 1-3 ganglios axilares asociado a la presencia de metástasis en mamaria interna detectadas por biopsia selectiva del ganglio centinela</p>
pN2	<p>Metástasis entre 4-9 ganglios axilares o presencia de afectación mamaria interna detectada clínicamente</p> <p>. pN2a: metástasis en 4-9 ganglios axilares.</p> <p>. pN2b: metástasis en mamaria interna clínica en ausencia de metástasis ganglionares axilares.</p>
pN3	<p>metástasis ≥ 10 ganglios axilares, o presencia de ganglios infraclaviculares o ganglios clínicamente positivos en mamaria interna asociados a ganglios axilares positivos; &gt;3 ganglios axilares con afectación micro o macrometastásica en mamaria interna por ganglio centinela; o ganglios supraclaviculares.</p> <p>.pN3a: afectación de ≥10 ganglios axilares o afectación infraclavicular.</p> <p>.pN3b: metástasis ganglionares en mamaria interna clínicamente positivas asociadas a afectación ganglionar axilar o &gt;3 ganglios axilares asociados a metástasis en mamaria interna detectadas por ganglio centinela.</p> <p>.pN3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares.</p>

### 4.2.3 Metástasis (M)

M0	sin afectación metastásica
cM0(i+)	no evidencia de enfermedad metastásica, pero depósitos moleculares o en forma de células circulantes en sangres, médula ósea, o otros órganos con acúmulos <0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Metástasis a distancia

### 4.2.4 Estadios/grupos pronósticos

Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1 N0 M0
Estadio IB	T0 N1mi M0, T1 N1mi M0
Estadio IIA	T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0
Estadio IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0
Estadio IIIA	T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0. T3 N1 M0, T3 N2 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0
Estadio IIIC	Cualquier T N3 M0
Estadio IV	cualquier TN y M1

## 5. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE MAMA

### 5.1 CIRUGIA

#### 5.1.1 Tratamiento quirúrgico del tumor primario

El tratamiento del carcinoma de mama ha sido clásicamente quirúrgico. En la literatura de los siglos XVI y XVII existen referencias a la mastectomía como técnica quirúrgica en esta enfermedad. En la segunda mitad del siglo XIX se publican estudios que recomiendan la exeresis de la mama y de los ganglios axilares existiendo grupos que plantean su exeresis sólo en caso de existir afectación clínica y otros en todos los casos. <sup>(179)</sup> En vistas de los resultados publicados a finales del siglo XIX por Halsted y Meyer, la mastectomía radical se convirtió en el tratamiento quirúrgico estandar del carcinoma de mama. <sup>(180)</sup> Halsted publicó datos de supervivencia a 5 años del 30 %, a tener en cuenta que la mayoría de los tumores eran localmente avanzados con afectación axilar e incluso supraclavicular y la ausencia de tratamiento sistémico en ese momento. Halsted consideraba que el cáncer de mama era una enfermedad locorregional y que la diseminación vía sanguínea era anecdótica. La mastectomía de Halsted incluía linfadenectomía y exeresis del músculo pectoral mayor. Alrededor de 1950 autores como Carey o Urban llevaron a cabo las denominadas mastectomías radicales extendidas en las que se ampliaba con linfadenectomía mamaria interna pero no mostraron beneficio con respecto a la técnica de Halsted. <sup>(181)</sup> Otros autores estudiaron la realización de técnicas quirúrgicas menos agresivas en las que se preservaban los nervios y músculos pectorales. <sup>(182)</sup> La mastectomía radical modificada (MRM) consiste en la resección de la mama hasta la fascia del pectoral mayor con disección ganglionar axilar hasta nivel II/III. Existen otras variantes como la de Madden o Patey. La MRM demostró una supervivencia equivalente a la mastectomía radical con una morbilidad menor. Otra técnica es la mastectomía total simple que está indicada en determinadas ocasiones y en la que no se realiza linfadenectomía ni exéresis de la fascia. Técnicas oncológicamente controvertidas son las mastectomías ahorradoras de piel o la mastectomía subcutánea.

Dada la mejoría en el diagnóstico y el pronóstico de las pacientes con carcinoma de mama, se ha planteado la opción de llevar a cabo técnicas quirúrgicas menos mutilantes. En las últimas tres décadas se han realizado diversos estudios que han explorado la posibilidad de conservar la mama sin que ello fuese en detrimento de la supervivencia. El ensayo clínico NSABP B-06 con 1600 pacientes comparó el tratamiento con mastectomía radical modificada frente a la cirugía conservadora o la cirugía conservadora seguida de radioterapia. <sup>(183)</sup> Con un seguimiento de 2 décadas se puede concluir que la cirugía conservadora seguida de radioterapia es equivalente a la cirugía radical en término de supervivencia libre de enfermedad y global. El Instituto Oncológico de Milan aleatorizó a 701 pacientes a mastectomía radical o cuadrantectomía seguida de radioterapia. La tasa de recidivas locales fue superior en las pacientes con cirugía conservadora. <sup>(184)</sup> Sin embargo, el metaanálisis del EBCTCG que incluyó 4125 pacientes provenientes de los estudios aleatorizados confirmó que las pacientes tratadas con mastectomía tenían una supervivencia equivalente a aquellas en las que se realizó una cirugía conservadora seguida de radioterapia con un discreto incremento de recidivas locales en las pacientes tratadas con cirugía conservadora. <sup>(185)</sup> De hecho, para pacientes con afectación ganglionar axilar (<4 ganglios) que no reciben tratamiento radioterápico tras la mastectomía, parece que existe un peor pronóstico que aquellas que fueron tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, según otro estudio. <sup>(186)</sup>

En la actualidad la mastectomía se reserva para aquellas pacientes en las que la cirugía conservadora esté contraindicada o según preferencia de la paciente. Por norma general, la realización de una cirugía conservadora dependerá del tamaño tumoral y de la ratio tumor/mama.

Se considera contraindicada la realización de una cirugía conservadora en aquellos casos con tumores grandes en los que no se puede asegurar obtener unos márgenes libres de enfermedad o aquellos tumores multicéntricos. Otras contraindicaciones absolutas para la preservación mamaria son aquellas pacientes no candidatas a radioterapia como es el caso de pacientes que hayan recibido radioterapia previa sobre la región mamaria o pared torácica y las pacientes embarazadas. La presencia de enfermedades del colágeno se

considera una contraindicación relativa por presentar una menor tolerancia a la radioterapia así como determinados síndromes de inestabilidad cromosómica en que la radioterapia pueda estar contraindicada. Se pone en duda también la realización de cirugía conservadora en las pacientes portadoras de mutación de BRCA 1/2.

### 5.1.2 Manejo de la axila

Dado que la afectación axilar se considera el mayor factor pronóstico en el carcinoma de mama, es de vital importancia un correcto manejo de la misma. El tratamiento clásico de la axila ha sido mediante la realización de una linfadenectomía axilar. Los trabajos de Petit en el siglo XVII ya hablan de la realización de la linfadenectomía axilar en el tratamiento del carcinoma de mama. <sup>(187)</sup> El concepto de mastectomía radical de Halsted en el siglo XIX incluye la exéresis del músculo pectoral mayor con todos los ganglios axilares. Esta técnica demostró una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 31 %. Durante muchas décadas se ha considerado fundamental la realización de la linfadenectomía axilar como método de intentar mejorar el control local de la enfermedad. Sin embargo, con los avances en el conocimiento de la biología del carcinoma de mama se comienza a poner en duda la necesidad de dicha técnica. En los años 70, en el estudio NSABP B-04 se aleatorizaron las pacientes según la presencia de adenopatías axilares clínicas o no. Aquellas pacientes con afectación ganglionar clínica fueron aleatorizadas a mastectomía radical que incluía linfadenectomía frente a mastectomía total simple y radioterapia. Las pacientes sin afectación clínica de la axila recibieron tratamiento con mastectomía radical frente a mastectomía total simple con o sin radioterapia. Tras un seguimiento de más de 2 décadas no se ha observado ningún beneficio en cuanto a supervivencia global para aquellas pacientes a las que se les realizó linfadenectomía, si bien la tasa de recidivas ganglionares y posterior linfadenectomía de rescate era menor. Las pacientes que recibieron radioterapia tuvieron una menor tasa de recidivas locorregionales que las que no (19 vs 3 %). <sup>(188)</sup>

Otros estudios han demostrado resultados similares. Uno de ellos aleatorizó 219 pacientes ancianas con estadios I clínicos a cirugía del primario con o sin linfadenectomía sin que se observase un beneficio en SLE o SG. <sup>(189)</sup> Otro estudio del SBCG con 470 pacientes concluyó lo mismo <sup>(190)</sup>. En base a estos resultados, la linfadenectomía se considera más un acto de estadificación pronóstica que terapéutico al menos en estadios iniciales. Por ello se han intentado implementar técnicas que permitiesen determinar la presencia o no de afectación axilar con el fin de evitar linfadenectomías innecesarias. El TC, la RMN, la Tomografía por Emisión de Positrones o la ecografía axilar con punción por aspiración con aguja fina (PAAF) no han conseguido demostrar la suficiente sensibilidad y especificidad para sustituir la estadificación quirúrgica axilar.

En 1977, Ramon Cabañas introduce el concepto de ganglio centinela en el carcinoma de pene. <sup>(191)</sup> En base a estos hallazgos se comenzaron a elaborar estudios en carcinoma de mama. Los primeros datos publicados por Giuliano concluyeron que la tasa de detección del ganglio era del 66-94 % con una tasa de falsos negativos entre el 0-4.3 %. <sup>(192)</sup> Albertini primero <sup>(193)</sup>. y Veronesi <sup>(194)</sup> posteriormente confirmaron la viabilidad de la técnica con tasas de detección del 92-98 % y predicción del estatus ganglionar del 100 y del 97'5 % respectivamente.

El estudio NSABP-B32 incluyó 5.611 pacientes en su fase de validación obteniendo una tasa de detección del ganglio centinela del 97,2 % y una precisión en el estadiaje axilar con respecto a la linfadenectomía del 97,1 %. <sup>(195)</sup>

El estudio ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance Trial) incluyó un total de 803 pacientes con una tasa de identificación del 96 % y un 6'7 % de falsos negativos. <sup>(196)</sup>

Varios estudios han intentado evaluar la equivalencia en cuanto a recidivas locales entre las pacientes tratadas con biopsia selectiva de ganglio centinela

frente a la linfadenectomía axilar. Giulano con un seguimiento de 39 meses, no observó ninguna recidiva axilar en las pacientes que fueron tratadas sin linfadenectomía. <sup>(197)</sup> Además la tasa de complicaciones fue muy inferior en las pacientes que no recibieron linfadenectomía axilar (35 vs 3%,  $p=0.001$ ). Resultados similares obtuvo un estudio multicéntrico que incluyó 479 pacientes. Tras un seguimiento de 35´8 meses, no se observó ninguna recidiva axilar en aquellas pacientes clasificadas como N0 por ganglio centinela. <sup>(198)</sup> El estudio sueco con 2.246 pacientes sin afectación ganglionar clínica tratadas con biopsia selectiva del ganglio centinela sin linfadenectomía observó una tasa de recidiva axilar del 0´6 % . <sup>(199)</sup> Por su parte, el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center reportó una tasa de recaídas axilares del 0.12 % en 2.340 pacientes. <sup>(200)</sup> Un metaanálisis publicado en el 2008 con 14959 pacientes con ganglio centinela negativo procedentes de 48 estudios detectó tan sólo 67 recaídas axilares (0.3 %) tras una mediana de seguimiento de 34 meses. <sup>(201)</sup>

Cuando se analiza la supervivencia no se ha observado ningún beneficio para la linfadenectomía axilar frente a aquellas en las que no se realizó siendo el ganglio centinela negativo . Los estudios unicéntricos del European Institute of Oncology <sup>(202)</sup> y el estudio del grupo Sentinella/GIVOM no mostraron beneficio en supervivencia global para aquellas pacientes a las que se les realizó linfadenectomía axilar si el ganglio centinela fue negativo. <sup>(203)</sup>

En el 2010 se presentaron los primeros datos sobre supervivencia del estudio NSABP B32 con una mediana de seguimiento de 8 años. No se observaron diferencias en tasa de recaídas locales (54 vs 49 p,  $p=0.55$ ), supervivencia libre de enfermedad (82´4 vs 81´5 %) ni Supervivencia global (91´8 vs 90´3 %).

Se puede concluir que cuando la biopsia selectiva del ganglio centinela es llevada a cabo por un equipo experimentado es equivalente a la realización de la linfadenectomía axilar en aquellas pacientes sin afectación axilar clínica y por consiguiente no hay diferencias en supervivencia con una menor morbilidad.

Las indicaciones actuales de la biopsia selectiva del ganglio centinela: Tumores infiltrantes T1-T3 con axila clínicamente negativa o aquellos carcinomas ductales in situ de alto grado extensos en los que se vaya a realizar una mastectomía. Por contra está contraindicado en carcinoma inflamatorio de

mama o aquellos tumores en los que la afectación axilar se haya demostrado citológicamente. La BSGC en las pacientes que van a recibir terapia sistémica primaria se realiza, por norma general, de forma previa al inicio de la quimioterapia. En la actualidad, se acepta su realización tras el tratamiento neoadyuvante aunque la tasa de detección del ganglio centinela parece ser algo inferior que cuando se lleva a cabo antes de la quimioterapia.

## 5.2 TRATAMIENTO RADIANTE EN CARCINOMA DE MAMA

### 5.2.1 Radioterapia en cirugía conservadora

La radioterapia ha sido utilizada desde hace más de un siglo como parte del tratamiento en el carcinoma de mama. Es útil tanto para el control de las complicaciones de la enfermedad metastásica como para el control locorregional de la enfermedad. Su utilización como terapia adyuvante a la cirugía ha conseguido una importante reducción de la tasa de recidivas a nivel locorregional. En la actualidad su indicación más frecuente es la de tratamiento complementario en el caso de cirugía conservadora. Los resultados de los estudios aleatorizados que compararon la realización de cirugía mutilante frente a cirugía conservadora seguida de radioterapia no mostraron beneficio para esta primera opción terapéutica en términos de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global. (204) En alguno de los estudios publicados existía un beneficio en tasa de recidiva local favorable a las pacientes tratadas con cirugía radical. En el estudio de la EORTC con 868 pacientes en estadio I-II, la tasa de recidiva local fue de 12 % para el brazo de mastectomía frente a 20 % para el de cirugía conservadora ( $p=0.01$ ). (205) El NCI observó una tasa de recaída local del 31 % en pacientes tratadas con cirugía conservadora frente a sólo un 6 % en las tratadas con mastectomía. (206)

Si se analizan con detenimiento, se observa que en ambos había un amplio número de pacientes con márgenes quirúrgicos inadecuados, llegando a ser del 48 % en el estudio llevado a cabo por la EORTC. En el estudio del Instituto Oncológico de Milán.(184) se observa igualmente una mayor tasa de recidivas locales en el brazo de tratamiento conservador (8.8 vs 2.3 %). Aunque esto es cierto, la mayor parte eran rescatables posteriormente sin que afectase a la supervivencia global (65 % en ambos brazos).

El metaanálisis del EBCTCG incluyó 4125 pacientes procedentes de los estudios aleatorizados que compararon mastectomía con cirugía conservadora seguida de radioterapia. La supervivencia global y la tasa de mortalidad atribuible a carcinoma de mama fueron superponibles. (185) La tasa de recidivas locales a los 10 años fue de 13 vs 11 % y a 15 años del 17 vs 12 %. Si bien

estas tasas de recidiva local fueron mayores en las pacientes tratadas con cirugía conservadora, esto no incidió en la supervivencia.

Con las mejoras diagnóstico-terapéuticas de los últimos años se ha conseguido reducir las tasas de recurrencia local en aquellas pacientes tratadas con cirugía conservadora. El MD Anderson publicó datos a 5 años con tasas de recidiva local del 13 % en pacientes tratadas con cirugía conservadora + RT entre 1994-96 frente 57 % en aquellas tratadas previamente a ese periodo. (207) En la actualidad hay suficientes datos para considerar que no hay un peor control de la enfermedad locorregional en las pacientes tratadas con cirugía no mutilante seguida de radioterapia adyuvante.

Una vez establecida la radioterapia como complemento de la cirugía conservadora, se ha estudiado la posibilidad de que ésta pueda ser obviada en las pacientes tratadas con cirugía conservadora. El metaanálisis llevado a cabo por el EBCTCG con 7300 pacientes procedentes de los estudios aleatorizados observó una reducción en la tasa de recidivas locales a 10 años favorable a las pacientes que recibieron radioterapia (29 vs 10 %), siendo esta diferencia mayor en las pacientes con afectación ganglionar (47 vs 13 %). (208) Además se observó una reducción en la tasa de mortalidad: 31 vs 26 % en pacientes N0 y 55 vs 48 % en N+. Un análisis posterior incluyendo un total de 9000 pacientes observó un beneficio significativo del 3 % en las pacientes N0 y del 8 % en las que presentaban afectación ganglionar. (185)

### 5.2.2 Radioterapia tras mastectomía

En la actualidad, la mayoría de las pacientes con estadios I-II son tratadas con cirugía conservadora seguida de radioterapia. Sin embargo, pese a la realización de una mastectomía radical, las pacientes pueden desarrollar una recidiva local. Por ello, en pacientes en las que el riesgo de recidiva se considera elevado, estaría indicado el tratamiento radiante. En la actualidad se considera que las pacientes con tumores de más de 5 cm o aquellas que presenten afectación de 4 o más ganglios se deberían tratar con radioterapia. Otro dato a tener en cuenta es la presencia de extensión extracapsular en el ganglio.

Overgaard evaluó la eficacia de la radioterapia como adyuvante a la mastectomía. Llevó a cabo 2 estudios en pacientes con estadios II-III en los que se evaluó la radioterapia junto a terapia sistémica adyuvante: En el primero de ellos, se aleatorizaron 1708 pacientes premenopausicas a recibir CMF o CMF + RT tras mastectomía. Con un seguimiento de 10 años, la tasa de recidiva locorregional fue de 32 vs 9 % ( $p < 0.001$ ) favorable al brazo de RT. La SLE (48 vs 34 %,  $p < 0.001$ ) y la SG (54 vs 45 %,  $p < 0.001$ ) también favorecieron a las pacientes que recibieron RT. <sup>(209)</sup> En un segundo estudio de similares características con 1375 pacientes postmenopausicas se utilizó Tamoxifeno en lugar de CMF. Los resultados fueron concordantes con el primer estudio en cuanto a beneficio para el brazo de RT en SLRL (35 vs 8%,  $p < 0.001$ ), SLE (36 vs 24 %,  $p < 0.001$ ) y SG (45 vs 36 %,  $p = 0.03$ ) <sup>(210)</sup> Los autores concluyen que la presencia de tumores más de 5 cm o la presencia de más de 3 ganglios afectados son factor pronóstico independiente para el desarrollo de recidiva local y este hecho presenta un impacto negativo en la supervivencia global.

Otro estudio similar del grupo canadiense en pacientes premenopausicas y con un seguimiento de 20 años observó beneficio en SLRL (90 vs 74 %,  $p = 0.03$ ) y SG (47 vs 37 %,  $p = 0.03$ ) para las pacientes tratadas con radioterapia. <sup>(211)</sup>

Parece claro que en pacientes con afectación  $\geq 4$  ganglios estaría indicado administrar radioterapia. Sin embargo, está menos claro el manejo de las pacientes con afectación entre 1 y 3 ganglios por la ausencia de estudios aleatorizados al respecto.

### 5.2.3 Momento de la administración de la radioterapia adyuvante

La secuencia optima de tratamiento tras la cirugía ha sido estudiada por varios grupos. El Dana Farber Cancer Center llevó a cabo un estudio aleatorizado en el que comparó la administración de quimioterapia seguida de radioterapia o a la inversa. Se utilizaron 4 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas. No se observaron diferencias en cuanto a tasa de recidiva local, enfermedad a distancia ni supervivencia global. <sup>(212)</sup> Únicamente se observó una mayor tasa

de recidiva local en aquellas pacientes con márgenes quirúrgicos muy próximos cuando la radioterapia se administraba tras el tratamiento sistémico.

El CALGB llevó a cabo un estudio en el que se intentaba dilucidar si el demorar aún más la radioterapia resultaba deletéreo. En este caso, se aleatorizó a las pacientes a recibir 4 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas frente a 4 ciclos de antraciclinas seguido de taxanos. Una vez finalizado el tratamiento sistémico, ambos brazos recibieron radioterapia. En esta ocasión, no sólo no se observó una mayor tasa de recidiva local sino que las pacientes que recibieron paclitaxel presentaron una incidencia menor de recidivas locales como única localización de recaída (9´7 vs 3´7 %,  $p=0.04$ ). (213)

#### 5.2.4 Radioterapia tras tratamiento sistémico primario

El papel de la radioterapia tras tratamiento neoadyuvante no está del todo definido. La quimioterapia neoadyuvante se ha mostrado al menos tan eficaz como la quimioterapia adyuvante en varios estudios aleatorizados. Los datos de los que disponemos al respecto son derivados de la extrapolación de lo que conocemos cuando la cirugía se lleva a cabo de entrada.

En cirugía conservadora no hay datos que soporten el no realizar tratamiento radiante incluso en los casos de respuesta completa patológica. Donde existe más controversia es en la radioterapia axilar en pacientes con afectación ganglionar axilar previa al tratamiento primario. Hay autores que recomiendan no llevar a cabo tratamiento radiante en las pacientes sin afectación ganglionar tras el tratamiento neoadyuvante, siempre y cuando no fuesen tumores localmente avanzados al diagnóstico. En pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado se acepta llevar a cabo radioterapia que incluya glándula mamaria y cadenas axilopectorales independientemente de la respuesta.

Tras tratamiento primario seguido de mastectomía se acepta que aquellos tumores más de 5 cm y/o con afectación ganglionar clínica axilar al diagnóstico deberían recibir RT sobre pared torácica y áreas axilopectorales.

### 5.2.5 Técnica <sup>(214)</sup>

Existen diferentes volúmenes a tener en cuenta en el tratamiento radioterápico del carcinoma de mama. La radioterapia en cirugía conservadora incluirá toda la mama administrándose una dosis total de 40-50 Gy, por norma general a 1'8-2Gy al día. Además, se realiza una sobreimpresión sobre el lecho tumoral en función de una serie de criterios de riesgo. Esta sobreimpresión se lleva a cabo con electrones, braquiterapia o fotones. En total se administran entre 10 y 25 Gy a dosis de 1'8-2 Gy al día.

La fosa supraclavicular homolateral se irradia cuando existen 4 o más ganglios axilares afectos, cuando la linfadenectomía es insuficiente, tumores localmente avanzados o aquellos en los que exista afectación supraclavicular demostrada. Ésta debe incluir los ganglios supraclaviculares, infraclaviculares y del ápex axilar. Se administra una dosis total de 45-50 Gy a dosis de 1'8-2Gy al día y en caso de afectación supraclavicular se debe llevar a cabo una sobreimpresión de 10-20 Gy con fotones o electrones.

La axila se debe irradiar si existe enfermedad ganglionar 4 o más ganglios afectos o en aquellos casos en los que se considera que se ha llevado a cabo una linfadenectomía insuficiente, con fotones de 4-18 Mv.

La cadena mamaria interna se irradia en aquellos pacientes con afectación de la misma demostrada por biopsia selectiva del ganglio centinela. La mejor técnica es la combinación de fotones y electrones. La dosis total administrada es de 45-50 Gy a dosis de 1'8-2 Gy al día.

La pared torácica esta indicada irradiarla en aquellos tumores de más de 5 cm o con afectación de 4 o más ganglios axilares o en el caso de recidiva local. Se debe incluir la cicatriz de mastectomía. Las dosis administradas son de 45-50 Gy a dosis de 1'8-2 Gy al día.

### 5.3 TERAPIA SISTÉMICA: PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

El carcinoma de mama se considera una enfermedad sistémica desde sus estadios más precoces. La quimioterapia, hormonoterapia y los más recientes anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosin kinasa juegan un papel importante en el tratamiento de estas pacientes. El tratamiento sistémico puede ser administrado antes de la cirugía (neoadyuvante), tras la misma (adyuvante) o en el contexto de la enfermedad metastásica. Dada la extensión del tema, nos centraremos en la evidencia de los esquemas basados en antraciclinas y taxanos y posteriormente en aquellos estudios más relevantes que soportan la utilización de la terapia sistémica primaria o neoadyuvante.

El cáncer de mama es uno de los tumores más sensibles a la quimioterapia. Clásicamente, el papel de la quimioterapia en enfermedad metastásica se ha limitado a aquellas pacientes con tumores sin expresión de receptores hormonales, con afectación visceral, aquellas pacientes con enfermedad rápidamente progresiva o aquellos casos de tumores RH positivos en los que ya se ha alcanzado la hormonorefractariedad. (215)

Los fármacos más eficaces en monoterapia en enfermedad metastásica han sido las antraciclinas, taxanos, alcaloides de la vinca, antimetabolitos y agentes alquilantes. Las tasas de respuesta son muy variables y se encuentran entre el 25 y el 60 %. De todos estos, los que han mostrado un mayor beneficio en los estudios de primera línea en monoterapia han sido las antraciclinas y los taxanos con unas tasas de respuesta variables entre el 40 y el 60 %.

Varios estudios han explorado en enfermedad metastásica el posible beneficio de los tratamientos de quimioterapia en combinación o la secuencia de los diferentes agentes. Los resultados han sido dispares, no pudiéndose afirmar que la poliquimioterapia sea superior a la terapia secuencial y sin embargo la toxicidad es mayor.

La Cochrane publicó un metaanálisis en 2005 que incluyó 9.742 pacientes de 43 estudios. (216) La tasa de respuestas fue superior para los esquemas en

combinación (RR 1.29,  $p < 0.0001$ ), así como el tiempo a la progresión (HR 0.78,  $p < 0.00001$ ) y la SG (HR 0.88,  $p < 0.00001$ ). Sin embargo, esta diferencia parece que sólo se observa en aquellas combinaciones que incluyeron taxanos (HR 0.82,  $p < 0.00001$ ) y no en las basadas sólo en antraciclinas (HR 0.94,  $p = 0.15$ ).

Podemos por tanto considerar que los esquemas de combinación, por su mayor tasa de respuestas, pueden ser una opción razonable en aquellas pacientes sintomáticas o con un riesgo vital a corto plazo.

### 5.3.1 Esquemas de combinación de antraciclinas y taxanos

Dado que las antraciclinas y los taxanos son los agentes más eficaces en carcinoma de mama, se ha llevado a cabo estudios en combinación de ambos con resultados dispares. En fase II, la combinación de antraciclinas y taxanos obtiene tasas de respuesta entre el 50 y el 76 % con supervivencia global por encima de los 30 meses. (217,218)

Múltiples estudios fase III han comparado esquemas basados en antraciclinas frente a antraciclinas y taxanos.

Jasen y cols publicaron un fase III aleatorizado que comparaba Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>-Paclitaxel 220 mg/m<sup>2</sup> vs FAC. Un total de 267 pacientes fueron incluidas. El esquema que contenía taxanos fue superior en tasa de respuestas (68 vs 55 %,  $p = 0.032$ ), SLP (8'2 vs 6'2 meses,  $p = 0.0036$ ) y SG (23 vs 18'3 meses,  $p = 0.005$ ). (219) Otros autores han estudiado el papel de Docetaxel en combinación con antraciclinas. El estudio fase III TAX 306 comparó Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> frente a Adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>. La rama que asociaba Docetaxel presentó una mayor tasa de respuestas (59 vs 47 %,  $p = 0.009$ ), SLP (8'6 vs 7'3 meses,  $p = 0.014$ ) aunque no hubo diferencias en supervivencia global (22'5 vs 21'7 meses). (220)

Bottenbal y cols llevaron a cabo otro estudio fase III de combinación de adriamicina y docetaxel. En este caso el brazo control fue el esquema FAC. Nuevamente el brazo de Docetaxel fue superior en tasa de respuestas (64 vs

41 %,  $p=0.02$ ) en SLP (8´1 vs 6´6 meses,  $p=0.002$ ) y SG (22´6 vs 16´1 meses).  
(221)

La combinación de Paclitaxel y Adriamicina fue superior a la monoterapia con cualquiera de ambos fármacos en tasa de respuesta (47 vs 36 vs 37%,  $p=0.007$ ), TTP (8 meses frente a 5´8 y 6 meses,  $p=0.003$  frente a Adriamicina y  $p=0.009$  frente a Paclitaxel) pero no en SG (22 vs 22 vs 18 meses) (222)

El esquema TAC (Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>) se evaluó en un estudio fase II en el que se incluyeron 54 pacientes. La tasa de respuestas fue del 77 % con un 6 % de respuestas completas. La duración de respuesta fue de 52 semanas y el tiempo a la progresión de 42 semanas. Un 57 % de las pacientes seguían vivas a los 2 años. (223)

### 5.3.2 Combinación vs secuencialidad:

Varios son los estudios fase II-III que han evaluado el beneficio de las combinaciones de fármacos frente a la secuencia de los mismos. La mayoría de ellos incluyen esquemas basados en antraciclinas y taxanos. Prácticamente todos coinciden en que la terapia secuencial es al menos tan eficaz como la combinación pero con menor toxicidad. Esto ha hecho que en la práctica clínica habitual se utilicen por norma general esquemas secuenciales, dejándose la terapia de combinación para casos en los que se precise una rápida respuesta. A continuación se analizan algunos de los estudios más relevantes al respecto.

Cresta condujo un estudio fase II en primera línea de enfermedad avanzada. (224) en el que 123 pacientes fueron aleatorizadas a Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup>, Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> seguido de Doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> o un esquema alternante. La tasa de respuesta fue similar en los 3 grupos (63 %, 52 % y 61 % respectivamente). Tampoco hubo diferencias en tiempo a la progresión (36 vs 34 vs 33 meses).

Lo mismo se observó en otro ensayo clínico en el que se aleatorizó a 202 pacientes a recibir Epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> + Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> o Epirubicina

120 mg/m<sup>2</sup> x 4 seguido de Paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup>. <sup>(225)</sup> No hubo diferencias en tasa de respuestas (58´5 vs 57´6 %), SLP (11 vs 10´8 meses) o SG (20 vs 26 meses). Sin embargo, la toxicidad fue superior en el brazo de tratamiento combinado.

Otro estudio fase III del grupo GEICAM comparó la combinación Docetaxel-Adriamicina frente al tratamiento secuencial. <sup>(226)</sup> 144 pacientes recibieron Adriamicina 75 mg/m<sup>2</sup> x 3 seguido de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> x 3 frente a la combinación Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>. Nuevamente no se observaron diferencias en tasa de respuestas (61 vs 51 %), TTP (10´5 vs 9´2 meses) ni SG (22´3 vs 21´8 meses).

### 5.3.3 Quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos en el contexto de la adyuvancia

La adyuvancia parte de 3 fundamentos: la teoría de la enfermedad micrometastásica postulada por Fisher, la observación de que un porcentaje elevado de pacientes recaen tras la cirugía aunque se trate de estadios iniciales y la eficacia demostrada por la quimioterapia en enfermedad metastásica. Durante muchos años y en base a la consideración del estatus ganglionar como principal factor pronóstico, se ha dividido el tratamiento adyuvante de las pacientes con carcinoma de mama en: ganglios positivos y negativos. La inclusión de nuevos aspectos moleculares ha modificado el planteamiento del tratamiento adyuvante permitiéndonos ir más allá de una simple dicotomía basada en la presencia o no de enfermedad ganglionar.

La aparición de los taxanos y la eficacia mostrada en la enfermedad metastásica ha llevado a la evaluación de los mismos en la adyuvancia en lo que podemos considerar esquemas de tercera generación. Hasta el momento, la evidencia más sólida la tenemos en los esquemas de poliquimioterapia asociada a antraciclinas. Dentro de la combinación, se ha evaluado su uso tanto de forma secuencial como concomitante, la asociación de Paclitaxel o Docetaxel y el uso de esquemas trisemanales o semanales. La mayoría de los estudios han sido llevados a cabo en población de pacientes con afectación ganglionar.

El grupo CALGB con su estudio 9344 aleatorizó a 3121 pacientes a recibir AC x 4 con diferentes dosis de Adriamicina (60, 75 o 90 mg/m<sup>2</sup>) seguido de 4 ciclos de Paclitaxel trisemanal a 175 mg/m<sup>2</sup> o seguimiento. No se observaron diferencias entre las diferentes dosis de adriamicina. Sin embargo, las pacientes que recibieron Paclitaxel presentaron un beneficio en SLE (70 vs 65 %, p=0.0023) y SG (80 vs 77 %, p= 0.0064) (227)

Otro estudio fase III aleatorizado similar con más de 3.000 pacientes del grupo NSABP asoció Paclitaxel a dosis de 225 mg/m<sup>2</sup> tras 4 ciclos de AC. Con una mediana de seguimiento de más de 60 meses, las pacientes que recibieron Paclitaxel tras 4 ciclos tuvieron una mayor SLE (76 vs 72 %, p=0.006) pero no hubo diferencias significativas en SG (85 vs 85 %, p=0.46). (228)

Un tercer estudio, este con Epirrubicina, comparó FEC-100 x 6 frente a FEC-100 x3 seguido de otros 3 ciclos de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en 1999 pacientes con afectación axilar. La SLE a 5 años fue favorable para el brazo de tratamiento secuencial con antraciclinas y taxanos (78´4 vs 73´2 %, p=0.011). La SG también fue favorable para el brazo que recibió taxanos (90.7 vs 86.7, p=0.014). (229)

El estudio GEICAM 9906 aleatorizó 1246 pacientes a recibir 6 ciclos de quimioterapia con esquema FEC o 4 ciclos del mismo tratamiento seguidos de 8 semanas de Paclitaxel a 100 mg/m<sup>2</sup>. (230) En este caso el esquema con taxanos fue superior en SLE (78.5 vs 72.1 %, p=0.006) pero no en SG a 5 años.

En el ECOG 1199, 4950 pacientes con enfermedad ganglionar o aquellas sin afectación axilar de alto riesgo fueron aleatorizadas a recibir tras 4 ciclos de AC: tratamiento trisemanal con 4 ciclos de Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, 4 ciclos de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> x, tratamiento durante 12 semanas con Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> o Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>. La SLE a 5 años fue de 76´9 % para el brazo de Paclitaxel trisemanal , 81´5 % para Paclitaxel semanal , 81´2 % para Docetaxel trisemanal y 77´6 % para Docetaxel semanal. Paclitaxel semanal y Docetaxel trisemanal resultaron ser superiores a Paclitaxel trisemanal en SLP (HR 1.27, p=0.0006 y HR: 1.23, p=0.02 respectivamente). Únicamente el brazo de

Paclitaxel semanal demostró ser superior a Paclitaxel trisemanal en supervivencia global (HR:1.32, p=0.01). (231)

Otros estudios han evaluado la combinación entre antraciclinas y taxanos de forma concomitante. La combinación de Adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> y Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (AT) fue comparada con Adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> y Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> (AC) en un fase III. Un total de 2.952 pacientes N1 o N0 con tumor mayor de 1 cm fueron aleatorizadas. El número de eventos fue inferior en la rama tratada con AT si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística. (232)

El grupo BCIRG comparó la eficacia de TAC frente a FAC en 1491 pacientes con carcinoma de mama con ganglios positivos. La SLE a 5 años fue superior para el brazo que combinaba antraciclinas y taxanos en SLE (75 vs 68 %, p=0.001) y SG (HR: 0.7, P=0.008). (233)

En base a estos resultados, el grupo Geicam aleatorizó a 1.060 pacientes N0 de alto riesgo a recibir 6 ciclos de TAC o FAC. Con una mediana de seguimiento de 77 meses se observó una reducción del 32 % en el riesgo relativo de recaída en las pacientes tratadas con TAC (87.8 vs 81.8 %, p=0.01). No hubo diferencias significativas en SG (95.2 vs 93.5 %, p=NS). (234)

Dos estudios han evaluado la administración de antraciclinas y taxanos de forma concomitante o secuencial. El NSABP-B30 incluyó 5.351 pacientes con tumores T1-3N0-1. Fueron aleatorizadas a recibir: 4 ciclos de AC seguido de otros 4 de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, 4 ciclos de AT (Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>) o otros 4 del esquema TAC (Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>). Tras una mediana de seguimiento de 73 meses, el brazo secuencial presentó un incremento en SLE de un 17 % con respecto a TAC (HR:0.83, p=0.006) y un 20 % frente a AT (HR: 0.80, p=0.001). En cuanto a supervivencia global se observó una diferencia significativa cuando se comparaba con AT (HR: 0.83, p=0.034) pero no frente a TAC (HR: 0.86, p=0.086). El mayor problema de este estudio es que las pacientes que recibieron tratamiento concomitante recibieron tan sólo 4 ciclos de quimioterapia, estrategia que se puede considerar subóptima.

El BCIRG-005 aleatorizó a 3.298 pacientes a recibir 6 ciclos de TAC o 4 ciclos de AC seguido de otros 4 de Docetaxel. Con una mediana de seguimiento de 65 meses no hubo diferencias en SLE (79% vs 79 %,  $p=0.98$ ) y SG (88 vs 89 %,  $p=0.37$ ). (235)

Un metaanálisis publicado en 2008 evaluó el beneficio de la adición de los taxanos a las antraciclinas en la adyuvancia. El análisis conjunto de 14 estudios aleatorizados demostró una reducción del riesgo de recaída de un 17 % y de mortalidad del 15 %. (236)

## 6. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CARCINOMA DE MAMA

La terapia sistémica ha demostrado ampliamente su beneficio tanto en enfermedad metastásica como en el escenario de la adyuvancia del carcinoma de mama en estadios iniciales. En vistas de esto, se plantea la posibilidad de administrar el tratamiento sistémico previo a la cirugía. Los primeros estudios fechan de la década de los 70 en los que el principal objetivo de la terapia sistémica primaria era hacer resecable aquellos tumores irresecables de entrada. Por ello, los inicios de la neoadyuvancia hemos de buscarlos en la enfermedad localmente avanzada o irresecable. Sin embargo, en la actualidad se trata de una práctica que se puede considerar estándar en las pacientes con tumores estadio III y en un porcentaje de los tumores con estadio IIA y IIB. Pese a la gran cantidad de estudios publicados hasta la fecha, no se ha identificado el régimen óptimo, aunque parece clara la superioridad de la poliquimioterapia frente a la monoterapia. Otra estrategia menos extendida en la práctica clínica es la terapia endocrina primaria. Ésta es una opción razonable en aquellas pacientes con tumores luminales A y en algunos casos de luminal B o en aquellas pacientes no subsidiarias de quimioterapia.

Los potenciales beneficios a tener en cuenta de esta maniobra son: inicio precoz del tratamiento con el subsiguiente efecto sobre la enfermedad micrometastásica, posibilidad de evaluar in vivo la sensibilidad del tumor y la posibilidad de mejorar la cirugía al disminuir el tamaño tumoral.

Como se ha comentado previamente, el tratamiento neoadyuvante fue introducido en la práctica clínica en los años 70 en el contexto de la enfermedad irresecable y localmente avanzada.

## 6.1 TERAPIA SISTÉMICA PRIMARIA EN EL CONTEXTO DEL CARCINOMA DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Se estima que la incidencia del CMLA en países como EEUU o Europa occidental es inferior al 5 % de todos los carcinomas de mama. Sin embargo, en áreas menos desarrolladas puede llegar a ser un 40-60 % de todos los cánceres de mama diagnosticados. Se estima que se diagnostican más de 300.000 casos al año en todo el mundo de CMLA.

Una de las limitaciones clásicas del tratamiento del CMLA es su baja representación en los ensayos clínicos. La mayoría de los datos que se disponen provienen de estudios fase II o de series retrospectivas.

Siguiendo las recomendaciones del Panel Internacional de Expertos para el tratamiento sistémico preoperatorio en cáncer de mama <sup>(237)</sup> podemos definir el Carcinoma de mama localmente avanzado como:

- *Tumores de 5 ó más cm (T3)*
- *Tumores que afectan piel, pared torácica o carcinoma inflamatorio (T4).*
- *Tumores con afectación ganglionar axilar (algunos grupos consideran tan sólo aquellos casos de afectación N2 clínica).*
- *Tumores con afectación ganglionar supra o infraclavicular ipsilateral.*

El pronóstico del CMLA tratado únicamente con cirugía es pobre. Hasta un 80 % de las pacientes presentan recaída o muerte en los siguientes 10 años tras la cirugía. <sup>(238)</sup>

Las pacientes que cumplen criterios clínicos de irreseabilidad, clásicamente han recibido tratamiento radioterápico con o sin cirugía posterior. <sup>(239,240)</sup> La combinación de cirugía y radioterapia mejora el control local de la enfermedad pero sin embargo no la supervivencia de estas pacientes.

El pobre pronóstico de las pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado y el hecho de que la mayoría de las pacientes fallecen por la presencia de enfermedad a distancia, hace que se hayan explorado otras modalidades terapéuticas distintas a la cirugía y la radioterapia. La adición de tratamiento adyuvante en cáncer de mama se comenzó a poner en práctica en la década de los 60. <sup>(241)</sup>

Los primeros estudios que evalúan la utilidad de la quimioterapia como tratamiento neoadyuvante fueron publicados en la década de los años 70.

De Lena reportó en 1978 los resultados de una cohorte de 110 pacientes consecutivas con tumores T3b-T4 a las que se les administró una combinación de Adriamicina y Vincristina. Las pacientes respondedoras recibieron posteriormente radioterapia. La tasa de respuestas clínicas fue del 89 %. La duración de respuesta fue de 15 meses y la supervivencia a 3 años fue del 52.8 %. Cuando se comparaba con los estudios previos de radioterapia sólo, la administración de quimioterapia obtenía mejores resultados en supervivencia global. (242)

Muchos otros estudios posteriores han evaluado el tratamiento multimodal en el carcinoma de mama localmente avanzado. De estos estudios no aleatorizados se puede concluir que el tratamiento primario obtiene una tasa de respuestas variable en torno al 50-90 % pero que tan sólo entre un 4 y un 30 % obtienen respuestas completas patológicas. Esto se correlaciona con una mayor tasa de resecabilidad y en muchos de ellos se sugiere un beneficio en supervivencia para las pacientes que reciben quimioterapia primaria.

Swain y cols publicaron un estudio con 76 pacientes (31 paciente estadio IIIA, 41 estadio IIIB y 4 estadio IV). El esquema utilizado fue AC día 1 seguido de Metotrexate-Ciclofosfamida día 8 de ciclo, asociado a Tamoxifeno. La tasa de respuestas objetivas fue del 93 % y un 49 % obtuvieron una respuesta completa clínica. La respuesta patológica se evaluó mediante biopsias y no con tratamiento quirúrgico. En un 62 % de las pacientes, las biopsias fueron negativas. La mediana de tiempo a la progresión fue de 35´3 meses para las pacientes con estadio IIIA y 34´2 meses para los estadios IIIB. (243)

Perloff y cols evaluaron el tratamiento QT con Ciclofosfamida, Doxorubicina, 5-FU, Vincristina y Prednisona (CAFVP) en 113 pacientes con tumores estadio III. Tras la QTNA se aleatorizó a cirugía o radioterapia a aquellas pacientes consideradas operables (91 pacientes, 81 %). La duración del control de la enfermedad fue de 29´1 meses para las pacientes tratadas con cirugía vs 24´4 meses para las que recibieron radioterapia. No hubo diferencias en

supervivencia (39 vs 37 meses). Las pacientes premenopausicas y aquellas con carcinoma inflamatorio de mama presentaron una peor evolución. (244)

En otro estudio del grupo del MD Anderson se trataron 174 pacientes con carcinoma de mama en estadio III (48 p en estadio IIIA y 126 p en estadio IIIB) entre 1974 y 1985. Todas las pacientes recibieron tratamiento con 3 ciclos de esquema FAC. Posteriormente las pacientes fueron tratadas con mastectomía con linfadenectomía axilar, RT o ambas. Se observó una respuesta completa en el 16.7 % de los casos. La SLE fue del 84 % para las pacientes con estadios clínicos IIIA y 33 % para las pacientes con IIIB. La SG a 5 años fue de 84 y 44 % para estadios IIIA y IIIB respectivamente. Las pacientes jóvenes o aquellas con expresión de receptores de estrógeno presentaron una mayor supervivencia. (245)

Jacquillat y cols publicaron un estudio con 98 pacientes con tumores localmente avanzados (IIIA-IIIB) en el que se administró tratamiento neoadyuvante con esquema Vimblastina, Thiotepa, Metotrexate, 5-FU, Adriamicina y Prednisona (VTMFAP). El 91 % presentaron una reducción de al menos el 50 % tras la QT. La SLE a 3 años fue del 62 % y la SG del 77 %. El mejor predictor de SLE fue la presencia de una regresión tumoral > 75 %. (246)

En el estudio de Pierce se incluyeron 107 pacientes con tumores localmente avanzados (45 % estadios IIIA, 13 % estadios IIIB y 43 % carcinoma inflamatorio). Todas recibieron Ciclofosfamida, Doxorubicina, Metotrexate y 5-FU asociado a Tamoxifeno como tratamiento de inducción. El tratamiento local se decidió en función de la respuesta con la intención de evaluar la necesidad de cirugía en las pacientes que presentaban una respuesta clínica. Las pacientes con escasa respuesta fueron tratadas con cirugía seguida de radioterapia pero aquellas con respuesta completa clínica fueron biopsiadas. Las que presentaron biopsias positivas fueron tratadas con mastectomía seguida de radioterapia obviándose la cirugía en aquellas negativas. Con un seguimiento de 10 años, las pacientes con carcinoma inflamatorio presentaron una mayor tasa de recidivas locales (21 vs 3 %,  $p=0.02$ ) como única localización de recidiva y (36 vs 12 %,  $p=0.01$ ) como combinación con otro tipo de recidiva. La tasa de recidiva a 5 años tras cirugía seguida de RT fue inferior

a aquellas pacientes con respuesta completa clínica + biopsias negativas que fueron tratadas con RT (23 vs 5 %,  $p=0.07$ ). Con ello queda patente que la cirugía ha de formar parte del tratamiento multidisciplinar de todas las pacientes independientemente de la respuesta. (247)

## 6.2 QUIMIOTERAPIA PRIMARIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA OPERABLE

Los resultados en enfermedad localmente avanzada llevaron a una progresiva introducción de la quimioterapia neoadyuvante en el campo del tratamiento del carcinoma de mama operable. A principios de la década de los 90 se comienzan a publicar una serie de estudios que evalúan la eficacia de la terapia sistémica primaria a la hora de incrementar la tasa de cirugía conservadora en aquellas pacientes subsidiarias de mastectomía.

El grupo italiano publicó en 1990 un estudio con 165 pacientes con tumores de 3 o más cm candidatas a mastectomía. El tratamiento sistémico primario se administró con la intención de obtener una respuesta que permitiese preservar la mama. Las pacientes se agruparon en 5 grupos de 33 pacientes consecutivas que recibieron los siguientes esquemas: 3 ciclos de CMF, 4 ciclos de CMF, 3 ciclos de FAC, 4 ciclos de FAC o 3 de FEC. 127 pacientes (81 %) presentaron una reducción del tumor, pudiendo realizarse una cirugía conservadora. 7 pacientes presentaron una respuesta completa patológica. La magnitud de la respuesta fue mayor en los tumores de menor tamaño y en aquellos con receptores hormonales negativos. (248)

Jacquillat publicó en 1990 los datos de 250 pacientes (estadios I-IIIB) tratadas con quimioterapia neoadyuvante y de consolidación con esquema VTMF (Vimblastina, Tiotepa, Metotrexate y 5-FU) con o sin Doxorubicina seguido de RT como tratamiento local con la intención de evitar la cirugía. La mayoría recibieron Tamoxifeno adyuvante. El 41 % de las pacientes presentaron reducción de > 75 % del tamaño tumoral y en un 30 % se obtuvo una respuesta clínica completa. La tasa de recidivas locales fue del 13 % para los tumores T2,

18 % para los T3 y 19 % para los T4. La SG a 5 años fue del 95 % para los estadios I, 94 % para los estadios IIA, 80 % para los IIB, 60 % para los IIIA y 58 % para los IIIB. La tasa de preservación de la mama a los 5 años fue del 94 %.

(249)

En 1995, Smith y cols publicaron los datos de 84 pacientes con tumores operables de gran tamaño derivados de 3 pequeños estudios. El 86 % de las pacientes presentaban tumores mayores de 4cm. Las 64 pacientes provenientes de los 2 primeros estudios fueron tratadas con CMF o MMM (Mitoxantrone, Metotrexate, Mitomicina C). La tasa de respuestas fue del 69 % con un 17 % de respuestas completas. Tan sólo un 14 % requirió cirugía radical. Las otras 19 pacientes fueron tratadas con Epirubicina, Cisplatino y 5-FU en IC de 24 h durante 6 meses. La tasa de respuesta fue del 84 % con un 54 % de respuestas completas clínicas. Ninguna paciente requirió mastectomía. (250)

Bonnadonna publicó en 1998 los datos derivados de la experiencia en tratamiento neoadyuvante del Instituto Oncológico de Milan. 536 pacientes con tumores  $\geq 2.5$  cm recibieron tratamiento neoadyuvante con 3-4 ciclos de CMF. Un 85 % fueron candidatas a cirugía conservadora. La tasa de respuestas completas patológicas fue del 3 %. En el análisis multivariante se correlacionó la SLE a 8 años con el grado de respuesta a la quimioterapia ( $p=0.034$ ) y la extensión de la afectación ganglionar ( $p<0.001$ ). Tan sólo un 6.8 % de las pacientes tratadas con cirugía conservadora presentó una recaída local. (251)

Otro estudio incluyó 154 pacientes con tumores T2 > 3 cm o T3 de las cuales 104 presentaban afectación ganglionar. El esquema utilizado en este caso fue MVCF (Mitoxantrone, Vindesina, Ciclofosfamida y 5-FU) o EVCF (en el que se sustituyó el Mitoxantrone por Epirubicina). La tasa de respuestas fue del 60.8 % siendo en un 20.2 % completas. Un 48.7 % de las pacientes fue subsidiaria de cirugía conservadora. La tasa de recaídas fue mayor en las pacientes no respondedoras que en las respondedoras (38.7 vs 14.6 %,  $p<0.02$ ). (252)

Collet y cols llevaron a cabo un estudio con 50 pacientes con tumores mayores de 3 cm y al menos uno de los siguientes factores: afectación ganglionar (38p),

G3 (20p), aneuploidia (29 p) o negatividad para receptores hormonales (19 p). Todas las pacientes recibieron un esquema de tratamiento que contenía Doxorubicina, Vinorelbina, 5-FU y Ciclofosfamida. Un 88 % de las pacientes obtuvo una respuesta clínica. La tasa de respuestas completas patológicas obtenida fue del 30 % de los casos . (253)

### 6.3 ESTUDIOS ALEATORIZADOS QUE COMPARAN QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y ADYUVANTE

La hipótesis de que la quimioterapia neoadyuvante podía ser superior a la adyuvancia en términos de SLE, SG y preservación mamaria hizo que se llevaran a cabo estudios en este escenario. Los estudios no aleatorizados conducidos en las décadas de los 80 y los 90 presentaron tasas de respuestas entre el 60 y el 90 % con una tasa de respuestas completas patológicas entre el 3 y el 27 %.

Los primeros estudios de distribución aleatoria de QT neoadyuvante datan de principios de los años 90: dos franceses (uno del Instituto Curie y el otro de la fundación Bergonie), uno inglés del Hospital Royal Marsden y un cuarto ensayo ruso. Los resultados de todos ellos no son comparables por ser metodológicamente inadecuados por su diseño, tamaños muestrales insuficientes, sesgos en la asignación de tratamientos, etc. Posteriormente se han publicado estudios con un diseño más apropiado siendo el de mayor tamaño el del grupo NSABP.

El estudio del Instituto Curie comparó la administración de quimioterapia pre y postoperatoria con un tamaño muestral de 390 pacientes. Si bien los datos de supervivencia en el primer análisis favorecieron al tratamiento neoadyuvante, estas diferencias se perdieron con un seguimiento más largo ( $p=0.36$ ). (254)

En 1999 se publicó la actualización del estudio de la fundación Bergonie. 272 pacientes fueron aleatorizadas a recibir un mismo esquema de tratamiento de forma pre o postoperatoria. La quimioterapia consistió en 3 ciclos de Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> + Vincristina 1 mg/m<sup>2</sup> + Metotrexate 20 mg/m<sup>2</sup>.

Posteriormente recibieron otros 3 ciclos con Mitomicina 10 mg/m<sup>2</sup> + Tiotepa 20 mg/m<sup>2</sup> + Vindesina 4 mg/m<sup>2</sup>. Las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante presentaron una mayor tasa de cirugía conservadora (63 vs 45 %). En el análisis de supervivencia con un seguimiento de 10 años no se observaron diferencias entre tratamiento pre o postoperatorio. (255)

El grupo del Royal Marsden llevó a cabo un estudio prospectivo con 300 pacientes a las que se les administró 8 ciclos de tratamiento con Mitoxantrone + Ciclofosfamida + Tamoxifeno. Las pacientes del brazo de neoadyuvancia recibieron 4 ciclos antes de la cirugía y 4 después. No se detectaron diferencias en SLE, SG y tasa de recaídas. Sin embargo la quimioterapia neoadyuvante redujo de forma significativa la tasa de mastectomía (22 vs 10 %, p<0.003).

(256)

En el estudio fase III ruso de Semiglazov y cols se aleatorizaron a 271 pacientes con tumores estadio IIB-III A a recibir 1-2 ciclos de esquema TMF (Tiotepa, Metotrexate, 5-FU) seguido de cirugía y 4 ciclos adyuvantes o cirugía seguida de 6 ciclos de quimioterapia. En ambos brazos se administró radioterapia previa a la cirugía a dosis de 60 Gy en glándula mamaria y 40 Gy en áreas ganglionares. La cirugía fue en todos los casos mastectomía radical con linfadenectomía axilar. La tasa de respuesta completa patológica fue superior en el brazo de QT-RT preoperatoria frente al de RT sólo (29´1 vs 19´4 %). La supervivencia libre de progresión y supervivencia global a 5 años también fueron superiores para las pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria (86´1 vs 78´3 %, p<0.05) y (81 vs 71´6 %, p<0.05). (257)

Otro estudio, publicado en 1995 en JCO, aleatorizó a 212 pacientes a recibir tratamiento neoadyuvante (105 pacientes) o adyuvante (107 pacientes). Las pacientes del brazo de neoadyuvancia recibieron 4 ciclos de quimioterapia previa a la cirugía y otros 4 ciclos tras ella. Las pacientes de la rama de adyuvancia recibieron toda la quimioterapia de forma postoperatoria. La tasa de respuesta global fue del 85 % con un 10 % de RCP. Las pacientes del brazo de terapia sistémica primaria presentaron una menor tasa de cirugía radical (28 vs 13 %, p<0.005). (258)

El estudio NSABP B-18 fue el primer ensayo bien diseñado y con un tamaño de muestra suficiente para comparar ambos tratamientos. Incluyó a 1.523

pacientes diagnosticadas de cáncer de mama operable y las seleccionó al azar para recibir 4 ciclos de AC antes o después del tratamiento quirúrgico. Todas las pacientes mayores de 50 años recibían además Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años. Las pacientes tratadas con cirugía conservadora recibieron RT locorregional.

La quimioterapia neoadyuvante obtuvo una tasa de respuestas globales del 80%. El 36% de las pacientes tuvieron una respuesta clínica completa (RCC) y el 44% una respuesta clínica parcial. Lo más importante fue que el 13% de las pacientes obtuvieron una respuesta patológica completa (RCP) (no se encontró tumor infiltrante en el examen patológico en un 9% y en otro 4% no se evidenció tumor infiltrante o in situ). La quimioterapia neoadyuvante produjo una disminución estadísticamente significativa de la afectación axilar patológica (41 vs 57 %). Se demostró una fuerte correlación entre las respuestas clínicas, patológicas y estado ganglionar tras la quimioterapia neoadyuvante. La tasa de cirugías conservadoras también favoreció a las pacientes que recibieron terapia sistémica primaria (67 vs 60%;  $p = 0,0029$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la SLE y SG. Lo que sí se observó fue una relación sólida entre respuesta a tratamiento neoadyuvante y el pronóstico clínico. La RCP se mantuvo como un factor predictivo independiente de la SLE, después de ajustar el resto de parámetros pronósticos clínicos conocidos. A los 9 años, la SLE (75 vs 58 %) y la SG (85 vs 73 %) de las pacientes que obtuvieron una RCP fue significativamente mayor que en los casos en los que persistía tumor residual en la mama. Los autores concluyen que la respuesta del tumor primario en la mama proporciona una información pronóstica adicional, superior al estado ganglionar, en términos de SG y SLE. (259,260)

El ensayo de la EORTC fue similar en cuanto al diseño del NSABP B-18 y comparaba la cirugía seguida o precedida por 4 ciclos de quimioterapia con 5-FU/epirrubicina/ciclofosfamida (600/60/600 mg/m<sup>2</sup>). Incluyó a un total de 698 pacientes. Globalmente, se observó un 49% de respuestas en las pacientes del grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante (RC: 7%; RP: 42%) con un 3 % de RCP. El porcentaje de afectación ganglionar fue un 6 % inferior en el brazo de QTNA (38 vs 32 %). Un 23% de las pacientes subsidiarias de una mastectomía pudieron beneficiarse de una cirugía conservadora. Con una

mediana de seguimiento de 56 meses, no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos en términos de SLE, SG y tiempo hasta la recaída local. <sup>(261)</sup> De estos 2 ensayos clínicos podemos concluir que 3 meses de un régimen con antraciclinas pre o postoperatorios son equivalentes en términos de SLE y SG.

El ensayo del European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer ECTO aleatorizó a pacientes con tumores de más de 2 cm a recibir quimioterapia neoadyuvante o adyuvante: 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina, seguidos por 4 de ciclos del esquema CMF, o 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con adriamicina/paclitaxel seguido por 4 ciclos de CMF, o bien adriamicina/paclitaxel/CMF como quimioterapia neoadyuvante. De las 892 pacientes evaluables, 270 recibieron quimioterapia neoadyuvante. El esquema neoadyuvante produjo un 52% de RCC y un 23 % de RCP. La tasa de cirugía conservadora de la mama fue significativamente superior en las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante (el 71 frente al 35%;  $p < 0,0001$ ). El mismo beneficio se observó en el porcentaje de pacientes con ganglios histológicamente negativos (un 61 vs 38%;  $p = 0,0001$ ). El mensaje más importante derivado de estos ensayos fue que la quimioterapia neoadyuvante podía administrarse a las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o en estadios iniciales con seguridad y con idéntica supervivencia. <sup>(262)</sup>

Un metaanálisis publicado en 2005 con 3.946 mujeres incluidas en 9 estudios de neoadyuvancia, previos a la incorporación de los taxanos, incluyendo el estudio NSABP B-18 y el de la EORTC, concluye que la QT preoperatoria es equivalente en términos de riesgo de muerte, progresión y recaída a distancia. Sin embargo, en este meta-análisis la QT neoadyuvante se asocia con un riesgo más alto de recaída locorregional frente a la QT adyuvante, especialmente en aquellas pacientes que obtienen una respuesta clínica completa y no se realiza cirugía. <sup>(263)</sup> En el ensayo NSABP B-18 con un seguimiento de 8 años, la tasa de recaídas locales no fue significativa, en comparación con las pacientes asignadas a cirugía inicial: 5,6% en presencia

de RCC y 9,7% con respuestas parciales, sin tener relación con el tamaño tumoral inicial.

En el año 2007 la Cochrane publicó un metaanálisis que ha sido revisado recientemente. <sup>(264)</sup> En este caso se evaluaron los resultados derivados de 14 estudios con un total de 5500 pacientes (2752 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante y 2748 pacientes tan sólo adyuvante). No se demostraron diferencias en supervivencia libre de enfermedad (HR 0.97, p=0.58) ni global (HR 0.98, p=0.67). La tasa de respuestas completas patológicas de los estudios evaluados fue del 4 al 29.2 %. Las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante fueron candidatas a mastectomía con menor frecuencia (HR 0.71, p<0.00001).

#### 6.4 ESTUDIOS QUE COMPARAN DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

En vista de los resultados de los estudios anteriores que permiten considerar el tratamiento neoadyuvante una alternativa válida y segura, se han llevado a cabo estudios comparativos con diferentes esquemas con la intención de optimizar los resultados.

Evans y cols llevaron a cabo un estudio fase III aleatorizado que comparó la combinación AC frente a AD en pacientes con tumores mayores de 3 cm. 363 pacientes fueron aleatorizadas (180 p en el brazo de AC y 183 p en el de AD). No hubo diferencias en la tasa de respuestas completas clínicas (17 vs 20 %, p=0.42) ni patológicas (24 vs 21 %, p=0.61). Tampoco se observaron diferencias en SLE ni SG con un seguimiento de 32 meses. <sup>(265)</sup>

El protocolo B-27 del NSABP es un ensayo aleatorizado que evalúa el papel del docetaxel a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra de forma preoperatoria o postoperatoria tras 4 ciclos de quimioterapia con AC (60/600). 2.411 pacientes fueron aleatorizadas a recibir: 4 ciclos de AC seguido de cirugía, 4 ciclos de AC seguido de 4 ciclos de Docetaxel y cirugía posterior, 4 dosis de AC seguido de cirugía y otras 4 de Docetaxel adyuvante. Las pacientes tratadas con AC seguido de docetaxel neoadyuvante presentaron

una tasa de respuestas globales (90´7 vs 85´5 %,  $p<0.01$ ), respuestas completas clínicas (63´6 vs 40´1 %,  $p<0.01$ ) y patológicas (26´1 vs 13´7 %,  $p<0.01$ ) significativamente superiores al grupo tratado con AC. La adición de docetaxel a AC en el tratamiento neoadyuvante se traduce también en una mayor tasa de axila negativa (58´2 vs 50´8 %). Sin embargo, el incremento de las tasas de respuesta clínica y patológica tras la neoadyuvancia con docetaxel no se traduce en un incremento significativo de la tasa de cirugía conservadora. No se observaron diferencias en la SLE (62 vs 62 %) y SG a 8 años (74 vs 75 %) para AC y AC-D respectivamente. (266)

Un estudio publicado por el grupo de Aberdeen explora el beneficio de un régimen secuencial. En este caso, 162 pacientes con cáncer de mama recibieron 4 ciclos de un esquema neoadyuvante con antraciclinas (CVAP = ciclofosfamida 1000 mg/m<sup>2</sup>+vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>+adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>+ Prednisona 40 mg/día oral días 1-5). Las 102 pacientes que obtuvieron respuesta clínica parcial o completa se aleatorizaron a recibir otros 4 ciclos adicionales del mismo régimen o 4 ciclos de docetaxel. Todas las pacientes no respondedoras recibieron Docetaxel. La tasa de respuestas clínicas (94 vs 66 %,  $p=0.001$ ) y patológicas (34 vs 16 %,  $p=0.04$ ) completas fue superior en el grupo de docetaxel. En las pacientes que no respondieron a CVAP y que recibieron 4 ciclos de Docetaxel, se observó una tasa de RCC del 55 % y patológica del 2 %. (267)

El grupo alemán publicó en 2005 el estudio Geparduo. Este ensayo clínico fase III incluyó 913 pacientes con cáncer de mama T2-3, N0-2, M0 que se aleatorizaron a recibir Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días con soporte de factores estimulantes de colonias o Adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida cada 21 días seguido de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. La tasa de respuestas completas patológicas fue del 10´6 %, encontrándose diferencias significativas a favor del brazo de tratamiento secuencial (14´3 vs 7 %,  $p=0.001$ ). La tasa de cirugía conservadora fue también superior en las pacientes que recibieron el esquema secuencial (63´4 vs 58´1,  $p=0.05$ ). En el análisis multivariante se identificaron como factores predictivos de respuesta

independientes: la presencia de un tumor de alto grado, la negatividad para receptores hormonales y la utilización del esquema secuencial. (268)

El grupo AGO comparó 2 esquemas de tratamiento neoadyuvante secuencial con distinta densidad de dosis de epirrubicina/paclitaxel ( 4 ciclos de ET vs 3 de Epirrubicina seguido de otros 3 de Paclitaxel). Los resultados demostraron un incremento de la tasa de respuestas completas patológicas (18 vs 10 %,  $p=0.03$ ) y en la tasa de cirugía conservadora (66 vs 55 %,  $p=0.016$ ) a favor de la secuencialidad. (269)

El estudio de Miller y cols aleatorizó a 40 pacientes con cáncer de mama estadio II-III a recibir Adriamicina 75 mg/m<sup>2</sup> cada 15 días durante 3 ciclos seguido de otras 3 dosis de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> también quincenal o la combinación de Adriamicina 56 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 4 ciclos. Ambos grupos recibieron factores estimulantes de colonias. La tasa de respuestas globales fue del 57 % en ambos brazos y las respuestas completas patológicas fueron del 12'8 %. Las pacientes que recibieron tratamiento secuencial presentaron menos ganglios axilares afectados (2'17 vs 4'81,  $p<0.037$ ). (270)

Más reciente es el estudio GeparTRIO que incluyó 2072 pacientes con tumores cT2-4d N0-3. Todas las pacientes recibieron 2 ciclos de quimioterapia con esquema TAC (Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>) y tras ellos se llevó a cabo una reevaluación con ecografía. Las pacientes con una respuesta parcial de al menos un 50 % ( $n=1344$  p), se aleatorizaron a continuar con otros 4 o 6 ciclos del mismo esquema. Las pacientes consideradas no respondedoras ( $n=604$  p) se aleatorizaron a completar otros 4 ciclos con el mismo esquema o a recibir la combinación Capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> d 1-14/21 –Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> d 1 y 8/21. En las pacientes respondedoras no se observaron diferencias en cuanto a respuestas completas patológicas entre las pacientes que recibieron 6 y 8 ciclos de quimioterapia (23'5 vs 21'5 %,  $p=0'27$ ). Modificar el esquema de tratamiento tampoco se correlacionó con una mayor tasa de RCP en las pacientes

inicialmente consideradas como no respondedoras (6 vs 5.3,  $p=0.73$ ).  
(271,272,273,274)

En San Antonio Breast Cancer Symposium 2011 se presentaron los datos del análisis de SLE y SG. Las pacientes que recibieron un tratamiento dirigido según respuesta (TAC x 8 en respondedoras y Capecitabina-Vinorelbina en no respondedoras) obtuvieron una mayor SLE (HR 0.71,  $p<0.01$ ) y SG (HR 0.79,  $p=0.048$ ). En las pacientes respondedoras, recibir 2 ciclos más con esquema TAC supuso una reducción del riesgo de recaída del 22 % (HR 0.78,  $p=0.026$ ). Para aquellas consideradas no respondedoras, modificar el esquema de tratamiento a otro con resistencia no cruzada supuso una reducción en el riesgo de recaída del 41 % (HR 0.59,  $p=0.001$ ).

El análisis de respuesta completa según el subtipo histológico intrínseco demostró una tasa de respuesta completa patológica mayor en las pacientes triple negativo (35 %), seguida por los tumores RH negativo/ Her-2 positivo y los tumores luminal B RH positivo/Her-2 negativo. Las pacientes que menos respondieron fueron los luminal B RH positivo/Her-2 positivo con un 10 % y los luminal A con aproximadamente una tasa de respuestas del 5 %. La respuesta completa patológica fue un marcador subrogado de supervivencia libre de enfermedad en las pacientes triple negativo (HR 6.68,  $p<0.001$ ), fenotipo Her-2(RH negativo/Her2 positivo) (HR 5.24,  $p<0.001$ ) y los tumores luminal B sin expresión de Her-2 (HR 3.74,  $p=0.018$ ). (275)

En SABCS 2012 se presentaron los datos de un metaanálisis que incluyó 12993 pacientes de 12 estudios. La tasa de RCP reportadas fueron: 34 % para los tumores triple negativo, 50 % y 31 % para los Her-2 positivo/RH negativo siendo mayor en las tratadas con Trastuzumab que en aquellas que no lo recibieron, 30 y 18 % en las Her-2 positivo/RH positivo (nuevamente superior en las que recibieron anti-Her 2), 16 % en las RH positivo/Her-2 negativo con elevado grado nuclear (G3) y por último 7 % en las RH positivo/Her2 negativo de medio o bajo grado (G1-2). Las pacientes que obtuvieron una respuesta completa patológica presentaron una mayor SLE (HR 0.48,  $p<0.001$ ) y SG (HR 0.36,  $p<0.001$ ). La RCP se correlacionó con una mayor SLE en todos los

subgrupos de pacientes: RH positivo/Her2 negativo (HR 0.48,  $p < 0.001$ ), Her-2 positivo (HR 0.38,  $p < 0.01$ ), triple negativo (HR 0.24,  $p < 0.01$ ). En las pacientes Her-2 positivo la SLE fue mayor para aquellas pacientes que obtuvieron una RCP y recibieron Trastuzumab (HR 0.15,  $p < 0.001$  en el caso de RH negativo y HR 0.53,  $p = 0.028$  en las que eran RH positivo) frente a las que sólo habían recibido QT (HR 0.35,  $p < 0.001$  en las RH negativo y HR 0.63,  $p = 0.023$  en las RH positivo). (276)

El estudio Geparquattro exploró la adición de Capecitabina a un esquema secuencial estándar basado en antraciclinas y taxanos. 1509 pacientes recibieron 4 ciclos de Epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> y posteriormente se aleatorizaron a cualquiera de las 3 siguientes ramas: 4 ciclos de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, 4 de Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + Capecitabina 1800 mg/m<sup>2</sup> días 1-14 de cada 21 o 4 dosis de Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> seguido de los mismos ciclos de Capecitabina 1800 mg/m<sup>2</sup> d 1-14/21. Las pacientes Her-2 positivo recibieron Trastuzumab asociado a la quimioterapia. No hubo diferencias en tasa de respuesta completa patológica (22.3 vs 19.5 vs 22.3 %,  $p = 0.298$ ). Capecitabina tampoco mejoró la tasa de cirugía conservadora (70.1 vs 68.4 vs 65.3 %). La administración concomitante de Docetaxel y Capecitabina se asoció a una mayor incidencia de diarrea. En vistas a estos resultados, no parece que asociar Capecitabina a un esquema con antraciclinas y taxanos mejore los resultados. (277)

El análisis de eficacia de las pacientes Her-2 fue publicado en un segundo artículo. Las pacientes Her-2 presentaron una tasa de RCP del 31.7 % en relación al tratamiento con Trastuzumab. Aquellas pacientes que no respondieron a los 4 ciclos de EC, obtuvieron una tasa de RCP del 16.6 % cuando recibieron Docetaxel +/- Capecitabina asociado a Trastuzumab. Asociar Trastuzumab consiguió una tasa de RCP elevada pese a no observarse respuesta en los primeros ciclos basados en antraciclinas. Sin embargo, en las pacientes sin sobreexpresión de Her-2 que no respondieron tras 4 ciclos de EC, tan sólo se obtuvo una tasa de RCP del 3.3 %. (278)

El siguiente estudio del grupo Alemán, denominado Geparquinto, exploró el beneficio de la asociación de terapias biológicas en asociación con quimioterapia. Las pacientes Her-2 negativo se aleatorizaron a 4 ciclos de Epirubicina + Ciclofosfamida con o sin Bevacizumab. Las pacientes respondedoras continuaron tratamiento con Docetaxel con o sin Bevacizumab. Las no respondedoras fueron aleatorizadas a recibir Paclitaxel semanal con o sin Everolimus. <sup>(279)</sup> 1948 pacientes con tumores Her-2 negativo fueron aleatorizadas a recibir EC+/- Bevacimab seguido de Docetaxel+/-Bevacizumab. La tasa de RCP fue de 14´9 para el brazo de quimioterapia sólo y 18´4 % para el de quimioterapia y Bevacizumab (OR para la adición de Bevacizumab 1.29,  $p=0.04$ ). Cuando se analizaron por subgrupos, se observó que el beneficio se limitaba a las pacientes triple negativo (27´9 vs 39´3 %,  $p=0.003$  a favor de QT+Bevacizumab). En las pacientes RH positivo la tasa de RCP fue equivalente en ambos brazos (7.8 vs 7.9 %,  $p=1.0$ ). No se observaron diferencias en la tasa de cirugía conservadora. <sup>(280)</sup> Las pacientes no respondedoras tras 4 ciclos de tratamiento con EC+/- Bevacizumab en el estudio Geparquinto fueron aleatorizadas a recibir una combinación de Paclitaxel semanal con o sin Everolimus. Un total de 403 pacientes fueron incluidas (201 P, 202 P+RAD001). La tasa de RCP fue del 5.6 % en el brazo de Paclitaxel y del 3.6 % en el de la combinación ( $p=0.476$ ). En estas pacientes Everolimus no sólo no aportó beneficio en cuanto a tasa de RCP sino que además la toxicidad fue muy superior a Paclitaxel en monoterapia. La tasa de neutropenia febril fue de 17.8 vs 9.5 %, ( $p=0.023$ ).

Recientemente, el grupo alemán ha presentado los datos de 2 estudios. Geparsexto y Geparsepto. En el primero de ellos se administró quimioterapia con Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal y Doxorubicina liposomal no pegilada a 20 mg/m<sup>2</sup> también cada 7 días. Las pacientes con tumores triple negativo recibieron a su vez Bevacizumab. En el caso de existir sobreexpresión de Her-2 se les administró Lapatinib + Trastuzumab. En ambos casos, las pacientes fueron aleatorizadas a recibir Carboplatino o no. En el análisis de respuesta, la adición de carboplatino se asoció a una mayor tasa de RCP en pacientes triple negativo (53.2 vs 36.9 %;  $p=0.005$ ) pero no en la cohorte con sobreexpresión de Her-2 (32.8 vs 36.8 %;  $p=0.581$ ). <sup>(281)</sup>

En SABCS 2014 fueron presentados los datos del estudio Geparsepto. 1200 pacientes fueron aleatorizadas a recibir tratamiento con Paclitaxel o Nab-Paclitaxel durante 12 semanas seguido de 4 ciclos de EC. En las pacientes con sobreexpresión de Her-2 además se administró tratamiento con Trastuzumab y Pertuzumab. La tasa de RCP fue mayor en el brazo de pacientes tratadas con Nab-Paclitaxel (38 vs 29 %). Se ha de tener en cuenta que la definición de RCP en este trabajo es la habitual en el grupo de trabajo alemán y que excluye a las pacientes con carcinoma in situ residual. Cuando se incluye la presencia de CDIS dentro de la definición de RCP observamos que estas ascienden a 43 y 34 % respectivamente. En el análisis según el subtipo molecular observamos una tasa de RCP en la rama de Nab-Paclitaxel del 16 % en RHpositivo/Her2 negativo, 48.2 % en triple negativo, 56.4 % en Her2 positivo/RH positivo y 74.6 % en Her2 positivo/RH negativo. Se compararon las tasas de respuesta en función del subtipo tumoral y el tratamiento administrado. El único grupo en el que Nab-Paclitaxel fue significativamente superior a Paclitaxel fue en el de los tumores triple negativo (48.2 vs 25.7 %;  $p < 0.001$ ). (282)

## 6.5 TERAPIA ANTIHER-2 EN NEOADYUVANCIA

Los excelentes datos obtenidos con Trastuzumab en el tratamiento del carcinoma de mama avanzado con sobreexpresión de Her-2/neu llevaron a cabo a su desarrollo en estadios precoces en el contexto de la adyuvancia y la neoadyuvancia.

Los primeros estudios fase II con un escaso número de pacientes reportaron una tasa de respuestas completas patológicas por encima del 40 %. Estos datos son superiores a los obtenidos con quimioterapia sólo y por ello se diseñaron ensayos clínicos fase III aleatorizados con la intención de comparar ambas estrategias. El primer estudio fase III fue publicado por Buzdar en JCO el año 2005. El esquema elegido fue: 4 ciclos Paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup> trisemanal seguido de otros 4 de FEC con o sin Trastuzumab. Estaba prevista la inclusión de 164 pacientes pero el estudio fue cerrado prematuramente tras la inclusión

de las primeras 42 por diferencias significativas en la tasa de respuesta completa patológica favorable a las pacientes tratadas con Trastuzumab (65.3 vs 26.3 %,  $p=0.016$ ) (283)

El segundo estudio fase III publicado fue el estudio NOAH. En él se analizaron 2 cohortes, una Her-2 negativo con 99 pacientes y otra Her-2 positivo con 235 pacientes. La población a estudio fueron pacientes con tumores clínicamente T3N1, T4 o con N2/3. El esquema de tratamiento utilizado fue 3 ciclos de Adriamicina y Paclitaxel seguido de 4 ciclos de Paclitaxel y posteriormente 3 de CMF con o sin Trastuzumab. La tasa de RCP fue superior para el brazo de tratamiento con Trastuzumab (43 vs 22 %,  $p=0.0007$ ). La SLP a 3 años fue superior para las pacientes que recibieron terapia anti-Her2 (71 vs 57 %,  $p=0.013$ ). Una actualización presentada en ASCO 2013 con un seguimiento de 60 meses corrobora estos datos favorables para Trastuzumab (SLE: 57.5 vs 43.3 %,  $p=0.016$ ) aunque no se alcanza la significación estadística en SG (73.5 vs 62.9 %,  $p=0.055$ ). En el análisis de SLE según respuesta al tratamiento se observó que la presencia de RCP se asociaba con una reducción significativa de la tasa de recaídas en las pacientes que recibieron Trastuzumab (HR:0.17;  $<0.0001$ ) y una tendencia en las que no lo recibieron (HR: 0.47;  $p=NS$ ). Estos datos junto a otros que se analizaran más adelante apoyan la presencia de RCP tras QTNA como marcador subrogado de supervivencia libre de enfermedad. (284)

El estudio fase II TECHNO con 217 pacientes tratadas con 4 ciclos de EC (90/600) seguido de Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + Trastuzumab 6 mg/kg cada 3 semanas reportó una tasa de RCP del 39 %. La supervivencia libre de enfermedad con una mediana de seguimiento de 3 años fue del 78 %. Cuando se analizan los datos de supervivencia en aquellas pacientes que obtuvieron una RCP frente a las que no, se observan diferencias significativas en SLE (88 vs 73 %,  $p=0.01$ ) y en SG (96 vs 86,  $p=0.025$ ) para las pacientes con RCP. En el análisis multivariante, el único factor pronóstico asociado significativamente con la SLE (HR: 2.5,  $p=0.013$ ) y SG (HR 4.9,  $p=0.012$ ) fue la presencia de RCP tras el tratamiento primario. (285)

Los resultados de la cohorte de 620 pacientes Her-2 positivo del estudio Geparquinto fueron publicados en The Lancet en el año 2012. Estas pacientes fueron aleatorizadas a recibir 4 ciclos de Epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> seguido de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> con Trastuzumab o Lapatinib concomitante durante los 8 ciclos. Se consideró RCP aquellas pacientes que no presentaron tumor invasivo ni in situ. La tasa de respuestas completas patológicas fue superior para las pacientes que recibieron Trastuzumab frente a las que recibieron Lapatinib (30.3 vs 22.7, HR 0.68, p=0.04). Cuando se tiene en cuenta la clasificación clásica de RCP (ausencia de tumor infiltrante), la diferencia fue superior (45 vs 29.9 %, p<0.05). Las pacientes que recibieron Lapatinib presentaron una mayor toxicidad y una mayor tasa de discontinuación del tratamiento (33 vs 14 %). (286)

## 6.6 DOBLE BLOQUEO DE HER-2

El estudio NeoALTT0 fue el primer estudio que exploró la eficacia del doble bloqueo de Her-2 en el contexto de la neoadyuvancia. 455 pacientes con tumores mayores de 2cm fueron aleatorizadas en este fase III a recibir Lapatinib 1500 mg, Trastuzumab a dosis convencional semanal o Trastuzumab + Lapatinib 1000 mg/d. Las pacientes recibieron tratamiento anti-Her2 exclusivo durante las primeras 6 semanas y posteriormente se les asoció Paclitaxel semanal durante 12 semanas. La tasa de RCP fue superior en el brazo de terapia combinada frente al resto (51.3 vs 29.5 vs 24.5 %, p=0.0001). Trastuzumab obtuvo una mayor tasa de remisiones completas que Lapatinib aunque no alcanzó la significación estadística (29.5 vs 24.7 %, p=0.34). Las pacientes que recibieron Lapatinib tanto como único agente anti-Her2 o en combinación con Trastuzumab presentaron una elevada incidencia de diarrea G3 (>20 %). (287)

En 2012 se publicaron los datos del estudio CHER-LOB con un diseño similar al estudio NEO-ALTTO. En este caso se trata de un fase II con 3 brazos y una población de 121 pacientes. El tratamiento quimioterápico consistió en 12 semanas de Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> seguido de 4 ciclos de FEC acompañado de Trastuzumab 2 mg/kg/semanal, Lapatinib 1500 mg/d o Trastuzumab +

Lapatinib 1000 mg/d. La tasa de RCP fue de 25 vs 26 vs 46.7 % ( $p=0.019$ ) favorable para el doble bloqueo tal y como pasaba en el estudio Neo-Altto. (288)

Un tercer estudio fase III incluyó 522 pacientes con tumores mayores de 2 cm. Fueron aleatorizadas a recibir 4 ciclos de AC seguido de otros 4 ciclos de Docetaxel con Trastuzumab, Lapatinib o la combinación de ambos. No se observaron diferencias significativas entre los 3 brazos de tratamiento aunque la tasa de respuestas fue superior para el doble bloqueo (53 vs 53 vs 62 %,  $p=0.075$ ). Nuevamente, la toxicidad gastrointestinal fue muy superior en las pacientes que recibieron tratamiento con Lapatinib frente a Trastuzumab (diarrea G3: 27 vs 20 vs 2%;  $p<0.001$ ). (289)

En ASCO 2013, se presentaron los datos del estudio fase III CALGB 40601 con 296 pacientes. El esquema de quimioterapia elegido en esta situación fue Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> durante 16 semanas. La diferencia con respecto a los anteriores estudios fue que en vistas de la toxicidad digestiva en los estudios anteriores, se decidió reducir la dosis de Lapatinib a 1000 mg en el brazo Lapatinib + Paclitaxel y a 750 mg en el doble bloqueo. El estudio fue negativo para el objetivo principal de incremento de la tasa de RCP del 20 % (RCP: 56 vs 46 % a favor del doble bloqueo;  $p=0.12$ ). Tampoco hubo diferencias significativas entre Trastuzumab y Lapatinib (46 vs 37 %;  $p=0.12$ ). Nuevamente, la toxicidad digestiva de los brazos que recibieron lapatinib fue muy superior a Trastuzumab (22 vs 20 vs 2 %). Como ya se había demostrado en otros estudios, las pacientes con ausencia de receptores hormonales presentaron una tasa de respuesta completa muy superior (66 % para T+L, 51 % T y 30 % L). (290)

Otros grupos han evaluado la sinergia del doble bloqueo con Trastuzumab y Pertuzumab. Hasta la fecha se han publicado los datos del estudio Neosphere y del Tryphaena.

El primero de ellos fue un fase II aleatorizado con 417 pacientes cuyo objetivo principal fue respuesta completa patológica. En este caso se administró tratamiento con 4 posibles esquemas: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> asociado a Trastuzumab, Pertuzumab o ambos. El cuarto brazo fue la combinación de los dos anticuerpos monoclonales sin quimioterapia. La tasa de repuesta fue

superior para el brazo de quimioterapia con el doble bloqueo frente al estandar con Docetaxel + Trastuzumab (45.8 vs 29 %;  $p=0.0141$ ). El brazo de Pertuzumab + quimioterapia obtuvo una tasa de respuestas completas patológicas del 24 %. De especial interes es el dato de que la combinación de anticuerpos monoclonales sin quimioterapia obtuvo una tasa de RCP del 16,8 %. Este es el primer estudio en que se observa una prometedora actividad en carcinoma de mama únicamente con tratamientos biológicos. La combinación de Trastuzumab con Pertuzumab parece presentar un perfil de toxicidad más manejable que en el caso de la combinación con Lapatinib sobretodo en cuanto a eventos digestivos. (291)

El estudio Tryphaena es el segundo estudio fase II que exploró la combinación de Trastuzumab y Pertuzumab. En este caso se incluyeron 225 pacientes. El objetivo principal fue la incidencia de cardiotoxicidad. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 3 ciclos de FEC seguido de otros 3 de Docetaxel con Pertuzumab y Trastuzumab durante los 6 ciclos (A) o tan sólo con los taxanos (B). El tercer brazo fue Docetaxel + Carboplatino con Pertuzumab y Trastuzumab (C). La tasa de RCP fue de 62 vs 57 vs 66 % para las diferentes ramas de tratamiento. (292)

## 6.7 HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE

La terapia endocrina se ha mostrado muy eficaz en enfermedad avanzada en aquellos tumores con sobreexpresión de RH. En la actualidad se considera la mejor opción terapéutica para aquellas pacientes con tumores luminal A y en aquellas luminal B sin enfermedad rápidamente progresiva o visceral que ponga en riesgo la vida del paciente. Dentro de la terapia sistémica primaria, contamos con menos datos que en el caso de la quimioterapia aunque puede ser una opción razonable en determinados subgrupos de pacientes.

El primer estudio publicado en los años 50 con 27 pacientes observó beneficio en algunos tumores localmente avanzados en tratamiento con Estrógenos. (293) En otras ocasiones, se han publicado casos de respuestas a ooforectomía de forma preoperatoria en pacientes premenopausicas.

En los años 80 se llevaron a cabo estudios con Tamoxifeno de forma neoadyuvante con tasas de respuesta variables. Con la llegada de los inhibidores de la aromatasa se llevaron a cabo estudios no aleatorizados con tasas de respuesta superiores a las obtenidas con Tamoxifeno. <sup>(294)</sup> En vista a estos resultados, se diseñaron estudios aleatorizados que comparaban Tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa en terapia preoperatoria.

El estudio aleatorizado P024 comparó Letrozol vs Tamoxifeno previo a la cirugía en 337 pacientes RH positivo. El tratamiento fue administrado durante 4 meses. No se incluyeron pacientes candidatas a cirugía conservadora de entrada y un 14 % presentaban tumores irreseccables. La tasa de respuestas fue significativamente mayor en el caso de Letrozol (55 vs 36 %,  $p < 0.001$ ). Un 45 % del brazo de letrozol y un 35 % en el de Tamoxifeno fueron a cirugía conservadora ( $p = 0.022$ ). El número de respuesta completa patológica fue muy baja en ambos casos (2 y 3 pacientes respectivamente). <sup>(295)</sup>

Los estudios IMPACT <sup>(296)</sup> y PROACT <sup>(297)</sup> compararon Anastrozol con Tamoxifeno. El estudio IMPACT comparó Anastrozol frente a Tamoxifeno o la combinación de ambos. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. Se incluyeron 330 pacientes con una mediana de edad de 73 años y la mediana del tamaño tumoral fue de 4 cm. La tasa de respuesta clínica fue del 37%, 36% y 39 %. Sin embargo, la tasa de cirugía conservadora en el subgrupo de pacientes subsidiarias de mastectomía fue significativamente superior en las pacientes que recibieron anastrozol en monoterapia (46% vs 22% vs 26 %,  $p = 0.03$ ).

El estudio PROACT aleatorizó a 451 pacientes postmenopausicas con tumores T2-T4b clínicos a recibir Anastrozol o Tamoxifeno previo a la cirugía durante un periodo de 3 meses. Se permitió tratamiento concomitante con quimioterapia. La tasa de respuestas fue del 50 % para las pacientes tratadas con Anastrozol frente al 46 % en las tratadas con Tamoxifeno, siendo la diferencia no estadísticamente significativa ( $p = 0.37$ ). Sin embargo cuando se analizan las 262 pacientes candidatas a mastectomía que recibieron sólo hormonoterapia preoperatoria si que se observa una diferencia favorable al brazo de Anastrozol (tasa de respuesta: 49 vs 36 %,  $p = 0.04$ ). Un 43 % de las pacientes del brazo

de Anastrozol y un 31 % de las tratadas con Tamoxifeno mejoraron la tasa de cirugía conservadora en caso de ser candidatas de inicio a mastectomía o a tratamiento quirúrgico si eran pacientes irresecables de entrada ( $p=0.04$ ).

Una tercera publicación combinó los resultados de los estudios IMPACT y PROACT. Un total de 535 pacientes fueron incluidas en este análisis conjunto. La tasa global de respuestas fue de 45 vs 36 % ( $p=0.052$ ) favorable a Anastrozol. Si bien no se alcanza la significación estadística, la cosa cambia cuando se analizan aquellos tumores candidatos a cirugía radical de entrada o aquellos considerados irresecables. En este caso la respuesta fue del 47 vs 35 %,  $p=0.026$ . <sup>(298)</sup>

Exemestano se ha comparado con Tamoxifeno en un pequeño estudio con 73 pacientes. Las pacientes se aleatorizaron a 3 meses de Exemestano 25 mg vs Tamoxifeno 20 mg/d. <sup>(299)</sup> Las tasas de respuesta fueron claramente superiores para el brazo de Exemestano (89 vs 57 %,  $p<0.05$ ). No hubo diferencias en la tasa de respuesta completa clínica (14 vs 11 %) ni en la patológica (2p vs 1p). La tasa de cirugías conservadoras fue superior en el brazo de Exemestano (39 vs 11 %,  $p<0.05$ ).

La duración óptima de la terapia primaria endocrina no ha sido bien establecida. No obstante, se considera que el tratamiento se debería administrar al menos durante un periodo de 4 meses, siendo preferible alcanzar los 6 meses.

Pocos son los datos que disponemos de la comparación entre tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y hormonoterapia. Un estudio comparó 4 ciclos de Adriamicina + Paclitaxel frente a terapia endocrina con Anastrozol o Exemestano x 3 meses. Se incluyeron 239 pacientes postmenopausicas con tumores hormonodependientes. <sup>(300)</sup> No hubo diferencias en la tasa de respuesta clínica ( 63 % el brazo de QT, 67 % para Exemestano y 62 % para Anastrozol). En cuanto a la tasa de cirugía conservadora se observó una tendencia favorable para la terapia endocrina (33 vs 24 %,  $p=0.058$ ).

El grupo Geicam publicó en 2012 un estudio fase II aleatorizado en pacientes con tumores luminales operables que fuesen subsidiarias de recibir terapia

sistémica primaria. 95 pacientes fueron aleatorizadas a recibir 4 ciclos de quimioterapia con Epirrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> seguido de otros 4 de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> o terapia endocrina con Exemestano. La tasa de respuestas fue de 66 % para el brazo de quimioterapia frente a 48 % para el de hormonoterapia (p=0.07). Las pacientes con ki-67 < 10 % presentaron una tasa de respuestas similar con ambos tratamientos (63 vs 58 %, p=0.74) y aquellas con índices proliferativos mayores tuvieron una tendencia hacia la significación a favor de la quimioterapia (TR: 67 vs 42%, p=0.07). (301)

Algunos estudios pequeños y subanálisis de subgrupos de otros han explorado el tratamiento endocrino administrado en función de parámetros moleculares. El estudio PO24 observó una diferencia significativa cuando se compararon aquellas pacientes con expresión de Her-1 o Her-2. La tasa de respuestas fue del 88 % si se administraba Letrozol frente a tan sólo el 21 % si se administraba Tamoxifeno (p=0.04). Esta diferencia no fue significativa en las pacientes Her-2 negativo con tasa de respuesta del 54 vs 42 %, (p=0.07). (302) En el estudio IMPACT, la cohorte de pacientes Her-2 fue del 14 % (34p). La tasa de respuestas observada fue del 58 % para el brazo de Anastrozol frente al 22 % en el brazo de Tamoxifeno y 31 % para la combinación (p=0.09). (296) Estos datos concuerdan con los observados en los grandes estudios de hormonoterapia adyuvante en los que se demuestra que los inhibidores de la aromatasas parecen ser más eficaces que Tamoxifeno en la población con sobreexpresión de Her-2/neu.

Otros estudios han evaluado la combinación de la hormonoterapia con otros agentes en el tratamiento neoadyuvante. La combinación entre Gefitinib y Anastrozol fue testada en un ensayo clínico aleatorizado. 206 pacientes postmenopausicas con tumores hormonodependientes fueron tratadas durante 16 semanas con Anastrozol y Gefitinib o placebo. (303) El objetivo de este estudio fue evaluar la reducción del ki-67 como marcador de proliferación tumoral. Las evaluaciones se realizaron a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y posteriormente a las 16 semanas. Con la intención de determinar si Gefitinib era capaz de revertir las resistencias primarias, se llevó a cabo un tercer brazo que consistía en la administración de 2 semanas de placebo y

comenzaba Gefitinib tras la primera medición de ki-67. El resultado del estudio fue negativo tanto a las 2 como a las 16 semanas con reducción del ki-67 tras 16 semanas de 77´4 y 83´6 % respectivamente.

### 6.7.1 Reducción de ki-67 como predictivo de respuesta a hormonoterapia:

Varios estudios han correlacionado la reducción de ki-67 con la respuesta a tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia. En el estudio IMPACT, la reducción de ki-67 a las 2 semanas se correlacionó de forma adecuada con la respuesta observada al final del tratamiento. La reducción de ki-67 fue superior en el brazo de Anastrozol que en el de Tamoxifeno. <sup>(303)</sup> Estas diferencias en la expresión de ki-67 se correlacionaron con una mayor SLE en el grupo de pacientes que obtuvo una mayor reducción de ki-67 ( $p=0.04$ ) .

El estudio P024 concluye como factores de mal pronóstico en pacientes tratadas con hormonoterapia neoadyuvante: un nivel elevado de ki-67 postratamiento, la negativización del receptor hormonal y la presencia de estadio II-III frente a 0-I tras la cirugía. <sup>(303)</sup>

## 7. RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA COMO MARCADOR PRONÓSTICO

La quimioterapia neoadyuvante es al menos tan eficaz, si no superior, a la quimioterapia adyuvante. Esta modalidad de tratamiento tiene la ventaja de tratar de forma precoz las micrometástasis y permitir testar in vivo la sensibilidad del tumor a fármacos. Cada vez existen más datos que relacionan la respuesta completa patológica con un pronóstico más favorable de estas pacientes. De hecho, el poder considerar ésta como marcador subrogado de supervivencia ha hecho que se replantee el diseño de los estudios en la actualidad. Los estudios de neoadyuvancia permiten una obtención de resultados mucho menos costosa en el tiempo. Este hecho hace que se trate de un contexto de especial interés en el desarrollo de nuevos fármacos.

Hasta la fecha, varios estudios han conseguido demostrar un beneficio en SLE y SG para aquellas pacientes que obtienen una mayor respuesta durante la terapia sistémica primaria. Recientemente se ha publicado un metanálisis que incluye 16 estudios en los que se disponen los datos de supervivencia de un total de 3776 pacientes tratadas con terapia neoadyuvante; en éste se demuestra una firme asociación de la PCR con la SLE (OR 3.41) y la SG (OR 3.44).

A continuación se revisan aquellos estudios más relevantes que demuestran una asociación positiva entre respuesta completa patológica y supervivencia libre de enfermedad o global:

En 1998, se publicaron los primeros datos que relacionaban la RCP con una mejor evolución de estas pacientes. 42 pacientes con tumores estadios IIIA-IIIIB fueron tratadas con 4-6 ciclos de Adriamicina 90 mg/m<sup>2</sup> y Ciclofosfamida 1000 mg/m<sup>2</sup>. El análisis multivariante concluyó como factores asociados con una mayor SLE y SG: número de ciclos de quimioterapia administrados (SLE 78 vs 55 %; p=0.003 y SG 95 vs 73 %; p=0.03), respuesta completa o enfermedad residual mínima (SLE 80 vs 45 %; p=0.04 y SG 94 vs 68 %; p=0.04) y

afectación ganglionar (SLE 80 % N0 vs 68 % N1 vs 48 % N2;  $p=0.04$  y SG 94 vs 80 vs 62 % para N0, N1 y N2 respectivamente;  $p=0.05$ ). (304)

Un año después se publicaron los resultados combinados de 2 estudios con una mediana de seguimiento de 58 meses. Las 372 pacientes fueron tratadas con 4 ciclos de AC. La tasa de respuestas completas patológica fue del 16 %. La SLE (87 vs 58 %;  $p<0.01$ ) y SG (89 vs 58 %;  $p<0.01$ ) fueron claramente favorables para aquellas pacientes que obtuvieron una RCP. (305)

Los datos del estudio NSABP-B18, ya comentado en un apartado anterior, mostraron un claro beneficio en SLE (75 vs 58 %) y SG a 9 años (85 vs 73 %) a favor de las pacientes que obtuvieron una RCP tras 4 ciclos de AC. La respuesta obtenida en el tumor primario proporcionó una información pronóstica superior al estado ganglionar, en términos de SG y SLE. (260)

Ezzat y cols administraron tratamiento sistémico primario con Paclitaxel + Cisplatino a 126 pacientes con tumores localmente avanzados. La tasa de respuestas completas obtenida fue del 24 %. Todas las pacientes recibieron 6 ciclos de FAC o 4 de AC adyuvante. Tras una mediana de seguimiento de 37.5 meses, el 71 % seguían libres de enfermedad, el 16 % estaban vivas aunque con recaída y el 13 % de las pacientes había fallecido. En el análisis multivariante se identificaron como factores independientes para supervivencia libre de enfermedad: respuesta clínica (HR 0.6), respuesta completa patológica (HR:0.39) y estatus ganglionar tras QT (HR: 0.18). (306)

El estudio de Dieras et al incluyó 200 pacientes con tumores T2-3N0-1. El tratamiento en este caso fue Adriamicina-Ciclofosfamida o Paclitaxel-Adriamicina por un total de 4 ciclos. La tasa de respuestas completa patológica fue superior en el brazo que incluía taxanos (16 vs 10 %). No se observaron diferencias en SLE en función del tratamiento recibido. Sin embargo, las pacientes que obtuvieron una RCP presentaron un incremento significativo de la SLE (92 vs 69 %). (307)

El grupo del Royal Marsden publicó en 2004 los datos de supervivencia de un estudio en el que se incluyeron 435 pacientes. Los esquemas de tratamiento

utilizados fueron 6 ciclos de AC, CMF o Mitoxantrone. La tasa de respuesta completa patológica fue del 12 %. Con una mediana de seguimiento de 53 meses, la SG fue superior para el grupo de pacientes que obtuvo RCP (91 vs 73 %;  $p=0.02$ ). Las diferencias en SLE ( $p=0.07$ ) no alcanzaron la significación estadística. Sin embargo cuando se tuvo en cuenta sólo a la población de tumores RH negativos, el pronóstico fue claramente mejor en aquellas que obtuvieron una RCP: SLE (73 vs 37 %;  $p=0.001$ ) y SG (90 vs 52 %;  $p=0.005$ ). Las pacientes con RH negativos presentaron un peor pronóstico que las RH positivo a nivel global aunque este efecto deletéreo no se observó en aquellas pacientes que obtuvieron una RCP (SLE 79 vs 67 %;  $p=0.2$ ). (308)

Otro estudio retrospectivo francés publicado en 2005 concluye que la enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante es un importante factor pronóstico. Los autores incluyen los datos de seguimiento a 7.6 años de 710 pacientes tratadas con terapia sistémica primaria. Los factores que se asociaron con la supervivencia fueron la RCP ( $p<0.003$ ), la afectación ganglionar ( $p<0.0003$ ) y la presencia de receptores hormonales ( $p=0.004$ ). (309)

Más reciente es el estudio de Toi et al. En este caso entra en juego un nuevo factor, denominado respuesta cuasi completa patológica (qRCP) que incluye tanto aquellas pacientes que obtienen una RCP como aquellas que presentan restos mínimos de enfermedad. El esquema de tratamiento administrado a las 202 pacientes del estudio fue 4 ciclos de FEC100 seguido de Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>. Un 25 % de las pacientes obtuvieron qRCP. Estas pacientes presentaron una mayor SLE a 3 años (98 vs 89 %; HR: 0.38,  $p=0.0134$ ). Los factores que predijeron la qRCP en el estudio multivariante fueron la presencia de sobreexpresión de Her-2 y el grado de respuesta asociado a los 4 ciclos de antraciclinas. (310)

Un estudio chino publicado en 2006 muestra de forma retrospectiva los datos de supervivencia relacionados con la utilización de la combinación de Vinorelbina y Epirrubicina en el contexto de la neoadyuvancia. 119 pacientes con tumores localmente avanzados fueron tratados entre septiembre de 2001 y mayo de 2006. La tasa de RCP fue del 18.5 %. La SLE y SG a 5 años fue del

58.5 y 71.3 % respectivamente. En el análisis multivariante, las variables independientes asociadas con un mayor riesgo de recaída fueron la presencia de un ki-67 elevado y la ausencia de RCP ( $p=0.034$  para SLE y  $p=0.027$  para SG). Dentro de aquellas pacientes que no obtuvieron una RCP, las que presentaron un mayor riesgo de recaída fueron aquellas con afectación cutánea, vascular o tumor en más de un cuadrante ( $p<0.001$  para recaída y mortalidad). (311)

Los estudios anteriores no hacen distinción entre los diferentes subtipos moleculares de carcinoma de mama. Cada vez es mayor el conocimiento de que el cáncer de mama no es una enfermedad homogénea. El comportamiento y el pronóstico de los diferentes perfiles moleculares difiere hasta el punto de considerarse entidades distintas. En la mayoría de publicaciones, se observa que los tumores en los que existe una mayor relación entre respuesta completa patológica y pronóstico son los que sobreexpresan Her-2 y los triple negativo (la mayoría de estudios no diferencian entre estos últimos y el subtipo molecular basal-like).

Liedtke analizó de forma retrospectiva los datos de 1118 pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante por carcinoma de mama entre 1985 y 2004 en el MD Anderson Cancer Center. Un 23 % de los casos fueron tumores triple negativo. Estos presentaron una supervivencia a 3 años inferior (74 vs 89 %;  $p<0.001$ ) y una mayor incidencia de metástasis a distancia con respecto al resto. Sin embargo, la tasa de RCP fue superior en los tumores triple negativo (22 vs 11 %;  $p=0.034$ ). Cuando se analizan por separado las pacientes que obtienen una RCP, se observa que en estas no hay diferencias en supervivencia entre los tumores triple negativo y el resto (98 vs 94%;  $p=0.24$ ). Sin embargo en aquellas pacientes con enfermedad residual, el hecho de tratarse de enfermedad TN se asoció a peor supervivencia (88 vs 68 %;  $p=0.0001$ ). (312)

Sikov y cols trataron a 55 pacientes con estadios IIA-IIIB con Carboplatino 6 AUC cada 4 semanas y 16 dosis de Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal. Las pacientes con sobreexpresión de Her-2 recibieron Trastuzumab. La tasa de

RCP fue del 43 %, siendo del 76 % en las pacientes Her-2 +, 75 % en las RH negativos y 67 % en las pacientes triple negativo. En la población de pacientes RH positivo/Her2 negativo tan sólo se observó ausencia de tumor en un 12 %. La SLE fue del 88.7 % con una mediana de seguimiento de 28 meses. Las pacientes que obtuvieron una RCP presentaron un beneficio en SLP (86 vs 75 %) cuando se excluían del análisis a las pacientes RH positivo/Her2 negativo. (313)

Frasci y cols publicaron un estudio con 74 pacientes con tumores triple negativo T2-3N0-1 tratados entre mayo de 1999 y 2008. Todas las pacientes recibieron 8 ciclos semanales de Cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup>, Epirrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> y Paclitaxel 120 mg/m<sup>2</sup> con soporte de GCSF. Un 62.5 % de las pacientes obtuvieron una RCP. Los factores que se relacionaron con una mayor tasa de RCP fueron: menor tamaño al diagnóstico (T2>T3 y N0>N+; p=0.03), alto grado (G3 >G1-2; p=0.005) y ki-67 (>20 % vs <20 %; p=0.02). La SLE y SG a los 5 años fue de 76 y 84 % respectivamente. Las pacientes que obtuvieron una RCP presentaron una mayor SLE (90 vs 56 %). (314)

Más recientemente se han publicado los datos de 74 pacientes con tumores con estadios clínicos II/III tratados de forma neoadyuvante con 4 ciclos de Carboplatino-Docetaxel. La tasa de respuestas completas patológicas fue del 26.8 %, siendo en las pacientes triple negativas del 54.6 % y en las Her-2 positivo del 24.1 % (7% en las que no recibieron Trastuzumab y 40 % en las que si se asoció). La SLP a 3 años fue favorable a las pacientes con RCP (83.3 vs 58 %). (315)

En el estudio TECHNO, ya comentado previamente, se observaron diferencias significativas en SLE (88 vs 73 %, p=0.01) y SG (96 vs 86, p=0.025) a favor de las pacientes que obtuvieron una RCP. En el análisis multivariante, el único factor pronóstico asociado significativamente con la SLE (HR: 2.5, p=0.013) y SG (HR 4.9, p=0.012) fue la presencia de RCP tras el tratamiento primario. (316)

Los datos de supervivencia de un metaanálisis fueron comunicados en San Antonio Breast Cancer Symposium 2012. Las pacientes que obtuvieron una

respuesta completa patológica presentaron una mayor SLE (HR 0.48,  $p < 0.001$ ) y SG (HR 0.36,  $p < 0.001$ ). La RCP se correlacionó con una mayor SLE en todos los subgrupos de pacientes: RH positivo/Her2negativo (HR 0.48,  $p < 0.001$ ), Her-2 positivo (HR 0.38,  $p < 0.01$ ), triple negativo (HR 0.24,  $p < 0.01$ ). En las pacientes Her-2 positivo, la SLE fue mayor para aquellas pacientes que obtuvieron una RCP y recibieron Trastuzumab (HR 0.15,  $p < 0.001$  en el caso de RH negativos y HR 0.53,  $p = 0.028$  en las que eran RH positivos) frente a las que sólo habían recibido QT (HR 0.35,  $p < 0.001$  en las RH negativos y HR 0.63,  $p = 0.023$  en las RH positivos). (276)

## 8. VALORACIÓN DE RESPUESTA A TERAPIA NEOADYUVANTE

La terapia sistémica primaria es al menos tan eficaz como el tratamiento adyuvante y presenta una serie de ventajas que ya se han comentado anteriormente. Uno de los mayores problemas es la dificultad para determinar con una elevada fiabilidad que pacientes son las que se van a beneficiar de dicha estrategia. Probablemente el mayor problema de la neoadyuvancia es la posibilidad de progresión de la enfermedad durante el tiempo que dura el tratamiento y la dificultad para detectarla en ocasiones.

Los métodos convencionales de monitorización de respuesta como la exploración física, la ecografía y la mamografía aportan una información muy limitada. En el estudio de Fieldman hasta un 50 % de las pacientes con respuestas clínicas completas por métodos convencionales presentaban tumor residual en el momento de la cirugía. Por otro lado, un 20 % de las pacientes con respuesta clínica parcial no presentaban enfermedad en el análisis histopatológico.<sup>(318)</sup> Datos similares fueron observados en estudios posteriores como el de Maini en el que la sensibilidad y la especificidad de la evaluación clínica fue tan sólo del 35 y 67 % respectivamente. <sup>(319)</sup> Vinnicombe evaluó mamográficamente 95 pacientes previo a la cirugía. La tasa de RCC por mamografía fue del 9 % (8p). De estas 8 pacientes, 5 presentaban tumor en la pieza quirúrgica (62.5 %). 8 pacientes fueron clasificadas como respuesta completa patológica. Los resultados mamográficos en estas pacientes fueron: 3 RCC, 4 respuestas parciales y 1 fue clasificada como enfermedad estable. Los autores concluyen que la correlación de la mamografía con la respuesta clínica es insuficiente. <sup>(320)</sup> El mayor problema de la evaluación por ecografía y/o mamografía es que estas técnicas no son capaces de diferenciar la presencia de tumor de la fibrosis.

Más reciente es la utilización de la RMN en la evaluación de la respuesta a la terapia sistémica primaria. En el estudio de Partridge, la eficacia para la detección de enfermedad residual fue de un 89 % para la RMN y un 60 % para el resto de parámetros clínicos. <sup>(321)</sup>

Yeh comparó la eficacia de la exploración clínica, mamografía, ecografía y RMN frente a los resultados de la anatomía patológica postQT neoadyuvante. El grado de concordancia fue del 19, 26, 35 y 71 % respectivamente. La RMN fue significativamente superior al resto de pruebas como predictor de respuesta patológica ( $p < 0.002$ ). (322)

Chen evaluó el valor predictor de respuesta de la RMN llevando a cabo un estudio en el que se realizó RMN basal y posteriormente tras el primer y tercer ciclos. 33 pacientes recibieron 3 ciclos con Epirubicina y Paclitaxel semanal. La RMN tras el tercer ciclo clasificó a las pacientes en: 4 respuestas completas, 19 parciales y 10 no respondedoras. De estas 23 respondedoras, el 52 % obtuvo una reducción del tamaño tumoral del 30 % tras el primer ciclo. Todas las RC obtuvieron una reducción superior al 45 %. La RMN postquimioterapia obtuvo una buena correlación en la detección de enfermedad residual (coeficiente de correlación  $r = 0.982$ ;  $p < 0.001$ ). (323)

Como se ha visto anteriormente, la RMN parece ser la mejor técnica en la evaluación de respuesta al tratamiento sistémico primario. En los últimos años han aparecido estudios en los que se postulan posibles diferencias en la eficacia de dicha técnica en función del fenotipo del tumor, siendo más sensible para la detección de la respuesta en tumores triple negativo. En el estudio de De Los Santos, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la RMN en la detección de la RCP fue del 92, 50, 74 y 80 % respectivamente. Aunque hubo discretas diferencias en la correlación de la respuesta favorables a las triple negativo, donde el valor predictivo negativo fue del 100 %, esta no alcanzó la significación estadística. (324)

En otra publicación más reciente de los mismos autores, se analizaron los datos de respuesta de 746 pacientes tratadas con QTNA. Todas las pacientes fueron evaluadas por RMN pre y postratamiento. La tasa de respuesta completa radiológica y patológica fue del 24 %. La correlación entre RCP y radiológica fue del 74 %. El valor predictivo negativo fue superior en las pacientes triple negativo (60 %) y en las Her-2 positivo (62 %) frente a tan sólo un 33 % en las Her-2 negativo/RH positivo ( $p = 0.014$ ). (325)

## 9. FDG PET EN CÁNCER DE MAMA

### 9.1 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

La tomografía por emisión de positrones es una técnica de medicina nuclear que permite obtener una imagen molecular de diferentes procesos biológicos y funcionales. Su origen fecha de la década de los 60. La técnica en si consiste en aplicar un radiofármaco que deriva de la unión de un fármaco o una sustancia fisiológica cuya farmacocinética y farmacodinámica es conocida a un átomo radioactivo emisor de positrones. Este átomo radioactivo permite la localización del fármaco en un determinado momento. El mayor problema de la técnica es la carencia de referencia anatómica exacta. Por ello, Townsed y cols comenzaron a trabajar en el diseño de una herramienta que permitiese obtener imágenes anatómicas y funcionales. Desde 1998 se encuentra disponible el PET-TAC que combina la imagen anatómica del TAC con la metabólica del PET.

El radiotrazador más frecuentemente utilizado es el análogo de la glucosa <sup>18</sup>FDG (fluorodesoxiglucosa). Éste deriva de la unión de Flúor-18 con la 2-O-trifluorometilsulfonil. El acúmulo de <sup>18</sup>-FDG es proporcional a la utilización de glucosa en un determinado tejido. Un porcentaje elevado de neoplasias se caracterizan por tener un elevado consumo de glucosa en parte debido a la sobreexpresión de los transportadores de glucosa Glut-1, un aumento de la actividad hexokinasa y el descenso de la actividad glucosa-6-fosfatasa. La <sup>18</sup>F-FDG sigue la misma vía metabólica que la glucosa en el organismo. Es fosforilada por la hexoquinasa, en presencia de glucosa-6-fosfatasa, convirtiéndola en <sup>18</sup>F-FDG-6 fosfato. A partir de este paso, esta molécula no continúa la vía metabólica correspondiente a la glucosa sino que es acumulada intracelularmente.

La concentración del radiofármaco se semicuantifica en unidades estandarizadas de valor denominadas SUV , por ser las siglas en inglés (Standardized Uptake Value). Esto permite determinar la concentración de radiofármaco por gramo de tejido del órgano en cuestión, en relación con el peso y la cantidad de radiofármaco administrada.

El átomo radioactivo  $^{18}\text{F}$ -FDG tiene una vida media de 110 minutos. Sin embargo, existen otros radiotrazadores que poseen una vida media más corta como el  $\text{NH}_3$  utilizado en cardiología que sólo llega a los 9 minutos. Los átomos radioactivos liberan positrones que chocan por atracción de cargas con electrones de orbitales de átomos cercanos provocando un aniquilamiento de ambas partículas, desapareciendo la masa y creándose dos fotones que son detectados por el equipo PET.

La  $^{18}\text{F}$ -FDG se acumula de forma fisiológica en una serie de tejidos como son el cerebro, el corazón y el tracto urinario. A nivel de SNC, tanto la sustancia gris supratentorial como la infratentorial acumulan mayor cantidad de radiofármaco y su nivel de captación se asemeja al de las enfermedades neoplásicas. El miocardio es otro de los tejidos que acumula una mayor cantidad de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Sin embargo, esta captación se puede reducir y asemejar a la actividad del radiofármaco en sangre con el ayuno prolongado. Esto es debido a que en estados de ayuno, el metabolismo cardiaco depende de la utilización de ácidos grasos. El tracto urinario es lugar de depósito habitual, debido a la eliminación urinaria del radiofármaco. La  $^{18}\text{F}$ -FDG no es bien reabsorbida por las células tubulares del riñón y por ello hay una actividad intensa en el sistema colector intrarrenal, uréteres y vejiga. La hidratación y el uso de diuréticos de asa como la furosemida hace que exista un mayor aclaramiento del radiofármaco en el sistema colector intrarrenal y en uréteres. Ciertas anomalías en el tracto urinario como dilatación ureteral, divertículos o quistes pueden conllevar una mayor captación del radiotrazador y en ocasiones se puede confundir con un tumor.

El bazo, el hígado, las amígdalas y la médula ósea presentan niveles fisiológicos de captación ligeramente superiores a los sanguíneos. Endometrio,

testículo y tiroides sanos pueden presentar en ocasiones discretas hipercaptaciones del radiofármaco.

El tejido musculoesquelético en reposo presenta un metabolismo oxidativo de ácidos grasos para la obtención de energía. Sin embargo, cuando se lleva a cabo actividad física, la demanda energética aumenta. Esto hace que la glicólisis sea la principal fuente de energía en ese momento. La contracción muscular previa o durante los primeros 30 minutos tras la administración del radiotrazador se asocia con una mayor acumulación de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Con respecto a la glándula mamaria, la captación de radiotrazador es ligeramente superior a la observada en el lecho sanguíneo mediastínico de forma fisiológica.

Como se ha comentado previamente, las enfermedades neoplásicas presentan una elevada captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Sin embargo, existen otras entidades benignas que pueden presentar hipercaptaciones que se interpreten como lesiones tumorales malignas sin serlo. A nivel tiroideo, tanto el bocio como algunos nódulos benignos pueden presentar captaciones difíciles de distinguir de las neoplasias de este órgano. Esto mismo se puede observar con los adenomas de la glándula suprarrenal.

Sin embargo, la causa más habitual de falsos positivos es la presencia de procesos inflamatorios. La infiltración linfocitaria se asocia a un elevado metabolismo glucolítico lo que conlleva una mayor captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Lo mismo ocurre en el tejido cicatricial e incluso en trombos o hematomas en resolución. Las neumonías presentan una captación uniforme y difusa fácilmente reconocible salvo en el caso de presentar cavitación que puede ser indistinguible de algunas neoplasias de pulmón. Otras causas frecuentes de falsos positivos son la pancreatitis, los abscesos, las enfermedades granulomatosas como la tuberculosis o la sarcoidosis. La radioterapia puede dar un incremento de la captación que puede persistir durante meses por lo que hay que tenerlo en cuenta. (326)

## 9.2 FDG-PET EN EL SCREENING O DIAGNÓSTICO DEL TUMOR PRIMARIO

La Tomografía de Emisión de Positrones es una técnica que permite monitorizar procesos biológicos en tiempo real como son el metabolismo y la proliferación. Hasta la fecha se han publicado diversos estudios que han analizado la utilidad del PET en el diagnóstico y seguimiento del carcinoma de mama. Sin embargo, el papel del PET en carcinoma de mama todavía no está definido.

La sensibilidad de la mamografía en la detección del carcinoma de mama se encuentra en torno al 90 % aunque es inferior en pacientes con mamas densas y en mujeres jóvenes. Por otro lado, la RMN presenta una sensibilidad que se encuentra entre el 94 y el 100 % según la bibliografía disponible aunque en la actualidad no está contemplada como herramienta de screening salvo en pacientes con mutaciones de BRCA.

La PET no parece tener un rol en el screening del carcinoma de mama. Una reciente revisión sistemática danesa evaluó la literatura existente al respecto. La sensibilidad en la detección del tumor oscila entre el 48 al 96 % y la especificidad del 73 al 100 %. <sup>(327)</sup> Esta sensibilidad es mayor en aquellos tumores de elevado tamaño <sup>(328)</sup> y de alto grado nuclear (83 % para los GI-II y 96 % para los GIII). <sup>(329)</sup> Kumar concluyó que los factores asociados a un resultado falso negativo eran un menor grado nuclear y un tamaño tumoral menor de 10 mm. <sup>(330)</sup>

Avril y colaboradores estudiaron 185 lesiones mamarias detectadas por mamografía o exploración física mediante PET. Tras la cirugía, 53 de ellas fueron benignas, 97 CDI, 23 CLI, 10 CDIS y 2 CLIS. La tasa de detección en los estadios I fue de tan sólo el 68.2 %, mientras en los T2 fue del 91.9 %. La tasa de falsos negativos fue del 65 % en los carcinomas lobulillares mientras en los ductales fue del 23.7 %. Sin embargo, un resultado positivo se asoció con una probabilidad de malignidad del 96.6 %. <sup>(331)</sup>

Otro estudio evaluó comparativamente la sensibilidad de la RMN mamaria frente a FDG-PET. 40 lesiones subsidiarias de cirugía fueron evaluadas por ambas técnicas. La RMN fue más sensible para detectar las lesiones malignas (92 vs 68 %) e igual de específica que la PET (73.3 vs 73.3 %). La RMN fue claramente superior en la detección de los tumores menores de 10 mm, los carcinomas lobulillares y la enfermedad multifocal. (332)

Rostom evaluó 109 pacientes con enfermedad recurrente o metastásica de las que 93 y 74 pacientes presentaban enfermedad local y ganglionar respectivamente. La sensibilidad de la PET para la enfermedad mamaria fue del 89.2 %, con una tasa de falsos positivos y negativos del 3.2 y 7.6 % respectivamente. Con respecto a la enfermedad axilar, la PET consiguió identificar el 90.5 % de las lesiones con un 9.5 % de falsos negativos. Se comparó la tasa de detección en las 86 pacientes que se había realizado además mamografía. La FDG-PET fue capaz de identificar el 89.5 % de las lesiones mamarias mientras la mamografía sólo lo hizo en el 72 % ( $p=0.003$ ). (333)

### 9.3 18FDG-PET EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN AXILAR

La evaluación de la axila en la práctica clínica habitual se lleva a cabo mediante la ecografía axilar. En caso de sospecha, ésta sirve de guía para la realización de PAAF. La biopsia selectiva del ganglio centinela es el gold standard en aquellas pacientes sin afectación clínica axilar. La sensibilidad de esta técnica es superior al 90 %, con una precisión cercana al 95 % de los casos.

El valor del FDG-PET también ha sido evaluado en la detección de metástasis axilares. Inicialmente se estudió como posible sustituto de la biopsia selectiva del ganglio centinela, ya que podría evitarla en los casos en que la PET fuese negativa. Se postuló la posibilidad de realizar directamente linfadenectomía axilar en aquellos casos en que la PET mostrase enfermedad ganglionar. Aunque los resultados iniciales fueron muy prometedores, con sensibilidades entre el 80 y el 100 %, estos no se han confirmado en los estudios más actuales. (334)

El mayor problema es que la sensibilidad en la detección de metástasis axilares disminuye mucho en aquellos tumores primarios de pequeño tamaño. En el estudio de Danforth y cols (329), la sensibilidad fue del 43 % en los tumores con estadios I-II y del 83 % en los estadios III-IV. En el trabajo de Avril (331), la sensibilidad y especificidad en la detección de las pacientes N+ fue del 79 y 96 %. Sin embargo, estas cifras aumentan al 94 y 100 % cuando se incluyen sólo a los tumores de mayores de 2 cm.

Como ya se había visto previamente con el estudio del tumor primario, un alto grado nuclear se asocia a una mayor sensibilidad a la hora de detectar las metástasis ganglionares. Gil-Renzo y colaboradores reportaron una sensibilidad del 100 % en la detección de la afectación axilar en 50 pacientes con tumores G3. (335)

Un estudio japonés analizó retrospectivamente los resultados de 90 pacientes. En este caso, el PET-TAC fue utilizado como criterio de selección para

linfadenectomía o BSGC. El 80.4 % de los casos fueron identificados por la PET como N0. El 82 % de las pacientes N0 fueron tratadas con BSGC y el resto con linfadenectomía axilar. Todas las pacientes con PET-TAC positivo fueron a linfadenectomía. La sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis axilares fue del 48.1 y el 92.3 % con unos valores predictivos positivos y negativos de 72.2 y 81.1 % respectivamente. Con estos resultados, los autores concluyen que la técnica no es lo suficientemente eficiente para poder determinar la indicación quirúrgica sobre la axila. (336)

Otros estudios han comparado la exactitud del PET o PET/TAC frente a las técnicas convencionales de evaluación axilar. La conclusión al analizar los datos de todos ellos es que no aporta mayor información que la ecografía axilar. A continuación se revisan los más relevantes.

Chae y colaboradores llevaron a cabo un estudio con 108 pacientes sin adenopatías axilares palpables. Se evaluó a las pacientes mediante PET-TAC, mamografía y ecografía previa a la realización de la BSGC y linfadenectomía axilar. La PET-TAC presentó una sensibilidad del 48.5 %, una especificidad del 84 % y fue capaz de clasificar correctamente al 73.2 % de las pacientes. La mamografía fue la prueba menos sensible con tan sólo un 33.3 % aunque obtuvo la especificidad más alta con un 96 %. Por último, la ecografía fue algo mejor que el PET-TAC en todos los parámetros (S 51.5, E 89.3 y eficacia del 77.8 %). La conclusión que extraen los autores es que esta técnica no debe sustituir a los métodos de evaluación convencional y mucho menos a la evaluación quirúrgica de la axila. (337)

Ueda y cols llevaron a cabo un estudio en el que combinaron PET-TAC con ecografía en la evaluación axilar de pacientes con carcinoma de mama. El 18FDG-PET/TAC fue capaz de identificar eficazmente el status de la axila en un 83 % de los casos con una sensibilidad del 59 % y una especificidad del 95 %. Por el contrario, la ecografía axilar consiguió diagnosticar correctamente el 85 % de las axilas, siendo la sensibilidad y especificidad del 54 y 99 % respectivamente. La combinación de ambas técnicas presentó una correcta estadificación axilar en el 85 % de las pacientes, siendo la sensibilidad y

especificidad de 64 y 94 %. La presencia de una captación axilar se correlacionó con una probabilidad de afectación axilar del 50 %, muy inferior a la observada con la ecografía en la que fue del 80 %. Sin embargo, la positividad de ambas técnicas se correlacionó con un 100 % de afectación axilar. Los autores concluyen que pese a que el PET/TAC es similar a la ecografía en la evaluación axilar, el hecho de la elevada exposición a radiación y el elevado precio lo hacen ser poco costo eficaz. Sin embargo, la combinación de ambas técnicas es más eficaz que cada una de ellas por separado. (338)

En el trabajo publicado por Fuster y colaboradores se analiza el papel del PET/TAC como parte del estudio de extensión en carcinomas de mama de más de 3 cm. La sensibilidad y especificidad para detectar afectación axilar fue del 70 y 100 % respectivamente. En vista a estos datos, los autores consideran que la técnica infraestima la presencia de afectación axilar. Sin embargo, donde se muestra superior a las técnicas convencionales es en la detección de enfermedad metastásica con una sensibilidad del 100 % frente a un 60 % del estudio de extensión convencional. (339)

Heusner y colaboradores compararon PET-TAC con RMN mamaria en la detección del tumor primario. Para la estadificación axilar las técnicas utilizadas fueron la exploración física y la ecografía. La detección de las metástasis se comparó frente a un estudio de extensión multimodal basado en rx de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea. No hubo diferencias en la detección del primario entre el PET/TAC y la RMN aunque esta última fue capaz de determinar con una mayor exactitud el estadio T (77 vs 54 %;  $p=0.001$ ). La detección de afectación axilar fue más frecuente en el 18FDG PET/TC aunque no alcanzó la significación estadística (80 vs 70%;  $p=0.067$ ). No hubo diferencias significativas en la detección de metástasis a distancia entre ambas formas de llevar a cabo el estudio de extensión. (340)

Veronesi y cols intentaron demostrar que el PET podía desbancar a la BSGC como método diagnóstico del status axilar en aquellas pacientes con tumores sin afectación ganglionar clínica. Las 236 pacientes incluidas fueron evaluadas

mediante PET y BSGC. Se llevó a cabo linfadenectomía axilar en aquellas pacientes que tuviesen positividad de cualquiera de las 2 técnicas. El 44 % de las pacientes presentaron afectación axilar quirúrgica. La FDG-PET tan solo fue capaz de detectar el 37 % de estas. Por otro lado, la especificidad y el valor predictivo positivo fueron del 96 y 88 % respectivamente. Las conclusiones que extraen los autores son dos: que la PET no sustituye a la BSGC en la detección de la afectación axilar en las pacientes sin afectación clínica ganglionar y que en aquellos casos en que existe captación, se debería llevar a cabo una linfadenectomía sin necesidad de BSGC. (341)

En 2011 se publicó un metaanálisis que incluyó 2591 pacientes a las que se les realizó PET o PET/TC como parte del estudio de la axila. La sensibilidad y especificidad fue del 63 y 94 % (66 y 93 % para PET sin TC). La sensibilidad para la detección de micrometástasis fue de tan sólo el 11 %. Los autores de este metaanálisis concluyen que PET o PET/TC no deben sustituir a la BSGC en la detección de la enfermedad ganglionar axilar. (342)

#### 9.4.18FDG-PET EN EL DESPISTAJE DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Otro escenario en el que se ha testado la utilidad del 18FDG-PET fue en la detección de enfermedad metastásica a distancia y en que medida mejoraba los resultados obtenidos con los estudios radiológicos convencionales. La sensibilidad de estos estudios es variable entre el 80 y el 100 %. Así mismo, la especificidad de todos ellos se encuentra en rango entre el 75 y el 100 %.

Bender y colaboradores llevaron a cabo la evaluación por PET de 75 pacientes con sospecha de recaída local o a distancia. Los resultados se compararon con TC o RMN y se llevó a cabo la confirmación histológica. El PET fue capaz de identificar un mayor número de recidivas locales (16 vs 10), ganglionares (28 vs 17), metástasis óseas (15 vs 6) y hepáticas (2 vs 1). No hubo diferencias en la detección de metástasis pulmonares (5 vs 5) <sup>(343)</sup>

En 1998 se publicaron los datos de la evaluación por PET de 57 pacientes con antecedentes de carcinoma de mama en los que se sospechaba una recaída. Se detectaron 41 localizaciones metastásicas en 29 pacientes. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fueron del 93, 79, 85 y 79 % respectivamente. La mayor tasa de falsos negativos se observó en la detección de metástasis óseas. Los falsos positivos fueron debidos a inflamación, captación incrementada por actividad muscular, de grandes vasos o intestino. <sup>(344)</sup>

Otro estudio analizó 60 pacientes con cáncer de mama con tumores primarios mayores de 3 cm. A todas las pacientes se les realizó un TC torácico, ecografía hepática, gammagrafía ósea y PET. Todas las lesiones accesibles fueron sometidas a biopsia, siendo el resto seguidas evolutivamente durante al menos un año. La sensibilidad y especificidad de la PET en la detección de metástasis a distancia fue del 100 y el 98 %. Las técnicas de imagen convencionales tan sólo demostraron una sensibilidad y especificidad del 60 y 83 % respectivamente. <sup>(339)</sup>

En otro trabajo, Kim y cols evaluaron 27 pacientes con sospecha de recaída en pacientes tratadas previamente por carcinoma de mama. Esta técnica fue capaz de detectar el 94 % de las recaídas. La especificidad observada fue del 80 % y a nivel global, FDG-PET fue capaz de estadificar de forma correcta el 89 % de los casos. (345)

De forma similar fueron evaluadas 50 pacientes con carcinoma de mama en busca de metástasis. En todos los casos se realizó Rx simple de tórax, gammagrafía ósea, eco abdominal y PET. La FDG-PET fue capaz de identificar la enfermedad metastásica con una sensibilidad y especificidad del 86 y 90 % respectivamente. Por el contrario, las técnicas de evaluación convencionales mostraron una elevada especificidad (95%) pero su sensibilidad fue muy inferior (36 %). La PET fue claramente superior en la detección de metástasis pulmonares y enfermedad ganglionar mediastínica con respecto a la rx de tórax. Sin embargo, la detección de metástasis hepáticas o enfermedad ósea no distó de la obtenida con la ecografía abdominal o la gammagrafía ósea. (346)

Mahner y colaboradores compararon FDG-PET, TC y la combinación de Rx de tórax, eco abdominal y gammagrafía ósea en la detección de enfermedad metastásica en 119 pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado de reciente diagnóstico o con historia previa de carcinoma de mama. La sensibilidad y especificidad de PET y TAC fueron similares (87 vs 83 % y 83 vs 85 %). La combinación de diferentes pruebas de imagen convencional obtuvo tan sólo una sensibilidad del 43 %. Los autores concluyen que pese a no haber diferencias entre la información que aportan PET y TAC, estas son complementarias y recomiendan la realización de estudios prospectivos con PET-TAC con la intención de reemplazar las técnicas de estadificación convencionales. (347)

En la revisión sistemática publicada por Warning se analizan 22 estudios con un total de 1105 pacientes con sospecha de recaída a distancia por carcinoma de mama. Los rangos de sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad metastásica fueron variables encontrándose en 83-100 % y 20-100

% respectivamente cuando se llevaba a cabo PET. La utilización de PET/TAC parece incrementar ligeramente la precisión con sensibilidad del 90-97 % y especificidad del 71-92 %. (327)

Por tanto, la PET o PET/TAC parecen ser superiores a las técnicas de imagen convencionales en la evaluación de la enfermedad metastásica. Sin embargo, en el caso de la afectación metastásica ósea no es del todo cierto. En la revisión sistemática de Warning se analizan 8 estudios comparativos entre FDG-PET y gammagrafía ósea con tecnecio. La sensibilidad de PET fue del 17-100 % según el estudio y la especificidad del 88-100 %. La gammagrafía por su parte obtiene una sensibilidad entre el 46 y el 93 % con una especificidad equivalente a la obtenida con la PET. Existen diferencias claras en cuanto a la sensibilidad de la detección de las lesiones óseas en función del comportamiento de estas. La PET es superior en la detección de lesiones osteolíticas (100 vs 70 %) pero no en las lesiones blásticas, donde la gammagrafía se puede considerar el gold standard (100 vs 56 %).

Como se ha podido observar, la PET parece mejorar discretamente el rendimiento diagnóstico de la enfermedad metastásica por carcinoma de mama y en algunos estudios no se muestra superior a la TC. Este hecho y la no disponibilidad en la mayoría de centros, hace que su utilización quede relegada a aquellos casos en los que la sospecha de enfermedad avanzada es elevada y no se ha conseguido demostrar con las pruebas de imagen convencionales.

## 9.5 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA UTILIZANDO 18FDG-PET

La PET ha sido utilizada y evaluada para determinar la respuesta al tratamiento citostático en 2 posibles escenarios: evaluación de respuesta en enfermedad metastásica y en la predicción de respuesta a tratamiento primario sistémico previo a la cirugía. Este segundo aspecto es el que parece más interesante ya que, como se ha visto anteriormente, aquellas pacientes que obtienen una respuesta completa patológica presentan beneficios en supervivencia.

En 1995, Jansson y colaboradores publicaron un trabajo en el que se evaluaba la respuesta al tratamiento de 16 pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica mediante la realización de PET y técnicas radiológicas convencionales. Se llevó a cabo una exploración por PET previo al tratamiento y se repitió tras el primer y 3º o 4º ciclos. 12 pacientes (75%) presentaron una respuesta al tratamiento por métodos convencionales. De estas, 8 presentaron una reducción del SUV tras el primer y 3º ciclos. Por ello, los autores concluyen que esta técnica parece tener un importante valor predictivo en la evaluación de la respuesta precoz al tratamiento. (348)

En otro pequeño estudio se evaluó por FDG PET la presencia del efecto flare como factor predictivo de respuesta a Tamoxifeno. Además se llevó a cabo la evaluación del bloqueo del receptor de estrógeno mediante la realización de PET con 16alpha[18F]fluoro-17beta-estradiol (FES). En 11 pacientes con carcinoma de mama metastático se realizó un PET basal y otro a los 7-10 días del inicio de tratamiento con Tamoxifeno. Estos fueron correlacionados con la respuesta clínica y el seguimiento evolutivo de esta. 7 pacientes fueron consideradas como respondedoras por criterios clínicos. Todas las pacientes respondedoras presentaron un efecto llamado metabólico con un incremento del SUV de  $1.4 \pm 0.7$ . Este fenómeno no se observó en las pacientes no respondedoras ( $p=0.008$ ). El bloqueo de RE por el tamoxifeno fue claramente superior en las pacientes respondedoras ( $\Delta$ SUV FES 2.7 vs 0.8;  $p=0.04$ ). (349)

Mortimer llevó a cabo otro estudio de similares características al anterior. En este caso 40 pacientes con tumores de mama avanzados con expresión de receptores de estrógeno fueron tratadas con Tamoxifeno. A todas las pacientes se les realizó un PET FDG y FES basales, repitiéndose a los 7-10 días del inicio de Tamoxifeno. Las pacientes respondedoras presentaron un mayor incremento del SUV (28.4 vs 10.1 %;  $p=0.0002$ ). El grado de bloqueo del receptor de estrógeno medido por el FES PET fue también significativamente mayor en aquellas pacientes que se beneficiaron de recibir Tamoxifeno (58.4 vs 19.4 %;  $p=0.0003$ ). (350)

Stafford y colaboradores evaluaron la eficacia de la PET a la hora de detectar la respuesta al tratamiento del carcinoma de mama con afectación metastásica ósea. La evolución del SUV se comparó con técnicas radiológicas convencionales y con la evolución de los marcadores tumorales. Los cambios en el SUV se correlacionaron de forma significativa con la respuesta al tratamiento ( $p<0.01$ ) y la evolución del marcador tumoral ( $p<0.01$ ). (351)

Gennari evaluó la utilidad de la PET en la valoración de respuesta a quimioterapia de primera línea para carcinoma de mama avanzado. Se llevó a cabo una evaluación basal, otra el día +8 del primer ciclo y posteriormente tras el 6º ciclo. La evaluación clínica y radiológica se realizó cada 2 ciclos. Las 13 pacientes fueron tratadas con un esquema basado en Epirrubicina y Paclitaxel con o sin Gemcitabina. 9 pacientes fueron evaluables para respuesta. La mediana del valor del SUV en las tres evaluaciones fue de 7.65, 5.7 y 1.2 en las 6 pacientes consideradas respondedoras. No hubo reducciones del SUV en ninguna de las 3 pacientes con enfermedad estable. (352)

En el trabajo de Dose Schwarz, 26 pacientes con carcinoma de mama estadio IV fueron evaluadas para respuesta con PET tras el primer y segundo ciclo de tratamiento. Estos resultados fueron comparados con la evaluación por técnicas de imagen convencional tras el 3º y 6º ciclos. La reducción del SUV fue superior en las pacientes respondedoras: 28 vs 6 % ( $p=0.02$ ) y 46 vs 21 % ( $p=0.003$ ) tras el primer y 2º ciclos. Por otro lado, las pacientes respondedoras

presentaron una supervivencia significativamente superior (19.2 vs 8.8 meses).  
(353)

Cachin condujo un estudio en el que se evaluó la PET como factor predictor de respuesta a quimioterapia en pacientes con carcinoma de mama metastásico. 47 pacientes fueron tratadas con un esquema de quimioterapia a altas dosis. La respuesta se evaluó por técnicas de imagen convencionales y PET tras el último ciclo. Un 37 y un 72 % fueron catalogadas como respuesta completas según estudio convencional o PET. Las pacientes que normalizaron el SUV presentaron una mayor supervivencia (24 vs 10 meses;  $p < 0.001$ ). Los factores pronósticos negativos en el análisis multivariante fueron: presencia de un PET positivo postQT (RR: 5.3), tratamiento previo con antraciclinas (RR 4.3) y la presencia de metástasis viscerales (RR: 2.4). (354)

Parecen existir datos favorables para la utilización de PET o PET-TC en la evaluación de respuesta así como en la predicción de supervivencia. Sin embargo, el hecho de no estar disponible en todos los centros y su mayor coste hace que no se utilice de forma rutinaria en la práctica clínica habitual.

### 9.5.1 18FDG-PET como predictor de respuesta a terapia sistémica primaria

Cada vez existen datos más consistentes sobre la relación entre respuesta completa patológica y supervivencia en cáncer de mama tratado con terapia sistémica primaria. En los últimos años se ha intentado identificar de forma precoz aquellas pacientes que van a obtener un mayor beneficio del tratamiento. La exploración física o la mamografía/eco mamaria no han mostrado una elevada sensibilidad en este sentido, ya que si bien pueden ser útiles en la evaluación de respuesta, no aportan información de forma precoz. En los últimos años, se han buscado nuevos métodos que permitan obtener una evaluación precoz y fiable de la respuesta a la terapia sistémica primaria.

La RMN se ha mostrado más eficaz que la exploración física y la mamografía en la detección de la respuesta completa patológica y la presencia de tumor residual pero no está claro su valor en la predicción precoz de la misma. (355)

La 18FDG-PET es una técnica que permite determinar el metabolismo celular basándose en la captación de glucosa. Una buena respuesta al tratamiento se correlaciona con una menor captación del radiotrazador. Estudios de evaluación de respuesta en enfermedad avanzada de diversas neoplasias han demostrado resultados prometedores. La PET parece ser capaz de identificar a los pacientes respondedores de una forma más precoz que las técnicas radiológicas convencionales. Por este motivo, se ha evaluado esta técnica en el contexto del tratamiento neoadyuvante.

El primer estudio sobre la valoración de respuesta por PET en el contexto del tratamiento sistémico primario fue publicado por Wahl en 1993. Este trabajo tan sólo cuenta con una población de 11 pacientes. Las pacientes presentaban tumores mayores de 3 cm y el esquema utilizado fue basado en Adriamicina, Ciclofosfamida, 5-FU, Metotrexate y Tamoxifeno. El criterio de respuesta utilizado fue clínico y no patológico. Se consideraron como respondedoras por mamografía a 8 pacientes (4 respuestas completas y 4 parciales). De las 4 respuestas completas clínicas tan sólo 1 lo fue también patológica. La

respuesta metabólica se midió el día +8, 21, 42 y 63. Las 8 respondedoras clínicas presentaron una reducción del SUV que fue significativa en todas las evaluaciones. La respuesta metabólica fue más precoz que la observada por mamografía. En el día + 8, el SUV de las respondedoras fue un 78+/-9 % del basal o lo que es lo mismo, presentaron una reducción del 22 %. Sin embargo, ninguna de las 3 no respondedoras presentó variación alguna. En este estudio no se aportan datos sobre las características de los tumores, SUV inicial o sensibilidad, especificidad, VPP ni VPN de la técnica. (356)

Bassa publicó un pequeño trabajo con 16 pacientes con tumores localmente avanzados a las que se les administraron entre 4 y 6 ciclos de tratamiento con esquema FAC. A todas las pacientes se les realizó evaluación basal de PET. A 13 pacientes se les realizó otro PET tras el primer ciclo y a mitad de tratamiento QT. En 14 casos se llevó una evaluación previa a la cirugía. El resultado de la PET se comparó con los hallazgos mamográficos, ecográficos y anatomopatológicos. La evaluación inicial mostró una sensibilidad para la detección de la tumoración mamaria del 100, 87.5 y 62.5 % para PET, mamografía y ecografía respectivamente. A nivel axilar, las sensibilidades fueron del 77, 87.5 y 70 %. La mediana del SUV inicial fue de 9.4 (2-20.7). Todas las pacientes presentaron respuesta al tratamiento, siendo esta detectada metabólicamente en 11 pacientes (69%) tras el primer ciclo si bien en el artículo no se refleja en porcentaje ni su relación con la posterior respuesta patológica. El SUV medio previo a la cirugía fue de 3.7. La evaluación anatomopatológica no mostró RCP y en 13 casos existía afectación axilar. La sensibilidad para la detección de tumor residual fue mayor para la mamografía (87.5%) frente a la PET y la ecografía (87.5 vs 75 vs 71.4 %). Cuando se evaluó la concordancia en la detección del tumor primario en la determinación por PET previo a la cirugía, se observa una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 100 %. Para la evaluación de la axila, la sensibilidad cayó al 41.6 % y la especificidad se mantuvo en el 100 %. (357)

Schelling y colaboradores llevaron a cabo otro pequeño estudio que incluyó 22 pacientes con un total de 24 tumores localmente avanzados que iban a recibir tratamiento neoadyuvante. El esquema de tratamiento fue EC (17p) o

Epírrubicina + Paclitaxel (5p). La cirugía se llevó a cabo tras 3 ciclos en 6 pacientes y tras 4 en 15 casos. La evaluación basal por PET se llevó a cabo en los 7 días previos al inicio de QT. 16 pacientes fueron evaluadas el día +10 (3-16) del primer ciclo y 20 p(22 tumores) el día + 9 (5-23) del 2º ciclo. La respuesta patológica se clasificó en GRD (enfermedad residual macroscópica) en 17 tumores (71%), MRD (mínimos focos) en 4 tumores (17 %) y RPC en los 3 restantes (12%). Se observaron diferencias significativas entre las pacientes respondedoras (RCP o MRD) y el resto (GRD). La curva ROC mostró que una reducción > 55 % del basal fue el punto de corte óptimo. Cuando la evaluación se llevaba a cabo tras el primer ciclo, mostró una sensibilidad del 100 % (3/3) y una especificidad del 85 % (13/15) con una eficacia diagnóstica del 88 %. Tras el 2º ciclo la sensibilidad para la detección de respuesta (MRD y RCP) fue del 83 % con una especificidad del 94 % y una concordancia del 91 %.<sup>(358)</sup>

De forma similar, Smith publicó un trabajo en el que 30 pacientes con tumores mayores de 3 cm o con afectación axilar clínica N2. Se administraron 4 ciclos de tratamiento con el esquema CVAP (Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina, Prednisona). En aquellas que presentaron una respuesta parcial, se continuó hasta un total de 8 ciclos. En caso de progresión o estabilidad de la enfermedad, se modificó a 4 ciclos de Docetaxel. Se les realizó PET inmediatamente previo el primero, segundo, quinto y octavo ciclos. Los valores de captación del PET fueron definidos según el Dose Uptake Ratio (DUR) e Influx constant (K). La DUR se definió como la actividad observada en el voxel multiplicado por el cociente de la superficie corporal y la actividad en sangre venosa. La respuesta fue definida en 5 grupos: respuesta completa clínica (RCC), respuesta parcial clínica (RPC), respuesta patológica parcial (RPP) considerada como aquella en la que existía tumor pero había estigmas postquimioterapia, respuesta patológica completa microscópica (RCP micro) y respuesta patológica completa macroscópica (RCP-macro). Un 58 % de las pacientes fueron consideradas como respondedoras, siendo el 26 % RCP micro. No hubo diferencias en el DUR inicial entre las pacientes que obtuvieron una respuesta o no. Sin embargo, en las 8 pacientes que obtuvieron una RCP micro si se observó este hecho ( $p=0.037$ ).

La reducción del DUR después de la primera dosis fue superior en las pacientes que obtuvieron una respuesta patológica parcial ( $p=0.013$ ), macroscópica completa ( $p=0.03$ ) y microscópica completa ( $p=0.001$ ). La reducción media del DUR en las pacientes con respuesta parcial o completa patológica fue del 27.8 %. Un punto de corte de reducción del DUR  $>10$  % fue capaz de clasificar correctamente a las pacientes respondedoras con una sensibilidad del 82.4 % y una especificidad del 66.7 %. Un punto de corte del 20 % se asoció a una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 74 %. (359)

Otro trabajo seleccionó a 10 pacientes que habían presentado una buena respuesta clínica tras quimioterapia neoadyuvante. A estas se les realizó una PET previa a la cirugía con la intención de detectar enfermedad residual. En ninguno de los casos se observó una captación anómala. Sin embargo, tan sólo 1 de las pacientes presentó una RCP. El resto de pacientes presentaba tumor residual entre 2 y 20 mm. Los autores consideran que la realización de esta técnica justo previo a la cirugía no aporta nada en la detección de la respuesta completa patológica ya que la sensibilidad para detectar enfermedad mínima residual es escasa. (360)

En el trabajo de Kim, 50 pacientes con tumores localmente avanzados fueron tratadas con quimioterapia primaria con diferentes esquemas a decisión del investigador: Adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> (n=20), Adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=4), Adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=3), Paclitaxel 30 mg/m<sup>2</sup> (n=1), Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + Capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> (n=21) o Paclitaxel 30 mg/m<sup>2</sup> + Carboplatino 450 mg/m<sup>2</sup> (n=1). La respuesta patológica fue clasificada en 3 grupos: no respuesta (NRP), respuesta parcial si era  $>50$  % (RPP) y respuesta completa (RCP). La tasa de RCP fue de tan sólo el 8 % (4p). Un 46 % (23p) obtuvieron una RPP. Se analizaron los resultados del PET basal previo a la realización de la biopsia y el obtenido tras finalizar la quimioterapia en relación al grado de respuesta. No se observaron diferencias en el SUV basal de las pacientes en función de si habían obtenido RCP, RPP o NRP (11.5 vs 13 vs 9.5;  $p=0.136$ ). Tampoco se observaron diferencias en la reducción del SUV entre las 2 evaluaciones en función de la respuesta clínica ( $\Delta$ SUV 74 vs 63 %;  $p=0.195$ ). Sin embargo, si que se detectaron diferencias

significativas en función de la respuesta patológica para todas las comparaciones: RCP vs RPP (96.5 vs 87.9;  $p < 0.05$ ), RCP vs NRP (96.5 vs 56.2;  $p < 0.05$ ) y RPP vs NRP (87.9 vs 56.2;  $p < 0.05$ ). En el análisis de las curvas ROC se concluye que un punto de corte del 88 % es capaz de diferenciar las pacientes con respuesta completa y parcial con una sensibilidad y especificidad del 100 y el 56.5 % respectivamente. Una reducción del SUV del 79 % fue capaz de diferenciar aquellas pacientes con respuesta patológica (RCP y RPP) de las que no se beneficiaron del tratamiento (NRP) con una sensibilidad del 85.2 % y una especificidad del 82.6 %. (361)

Rousseau evaluó el papel de la PET/TAC en la predicción de respuesta a quimioterapia neoadyuvante. Un total de 64 pacientes recibieron terapia sistémica primaria con FEC-100 ( $n=30$ ), 3 ciclos de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> seguido de otros 3 de Epirrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ( $n=11$ ), 4 ciclos de Epirrubicina 100 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> + Capecitabina 1800 mg/m<sup>2</sup> ( $n=3$ ) o 3 ciclos de FEC-100 x 3 seguido de otros 3 de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ( $n=12$ ). La respuesta patológica se midió siguiendo los criterios de Sataloff: respuesta completa o enfermedad mínima (Sataloff A), mayor al 50 % pero sin alcanzar criterios previos (grado B), efecto menor del 50 % (grado C) y ausencia de respuesta (grado D). Las pacientes se clasificaron en respondedoras o no respondedoras agrupándose en A+B y C+D respectivamente. Un total de 10 pacientes obtuvieron una respuesta grado A, 26 grado B y un total de 28 pacientes fueron consideradas no respondedoras (C+D).

La evaluación por PET-TAC se llevó a cabo de forma basal y posteriormente tras el primer, segundo, tercer y sexto ciclos. El SUV basal fue de 16.6 para las pacientes con respuesta grado A, 8.4 para las de grado B y 5.3 para las no respondedoras. Estas diferencias fueron significativas estadísticamente. Se observaron 3 patrones de reducción del SUV en función de la respuesta. Las pacientes con grado A presentaron una reducción del SUV muy marcada tras el primer ciclo de aproximadamente el 60 % del basal. En los siguientes tratamientos continuó reduciéndose de forma más lenta hasta normalizarse previo al final de la quimioterapia. Por su parte, las pacientes no respondedoras presentaron una reducción discreta tras el primer ciclo de en torno al 16 %

seguido de pequeños cambios tras el 2º y 3º ciclos. Tras el último ciclo, el SUV máximo permanecía aproximadamente en cifras del 50 % del basal. Finalmente el grupo B presentó un comportamiento intermedio con una reducción del 35.6 % tras el primer ciclo con caídas continuas en el 2º y 3º ciclo pero sin alcanzar los niveles de normalidad observados en el grupo A tras la última evaluación.

Se seleccionaron 3 puntos de corte (40, 45 y 50 %) de cara a diferenciar de forma precoz a las pacientes en respondedoras y no respondedoras. En este caso, el más óptimo parece ser una reducción del SUV del 40 % tras el 2º ciclo. Un valor por encima de éste, se asoció a 31 de las 35 pacientes respondedoras. Sólo 4 de las 27 no respondedoras obtuvieron una reducción del SUV > 40 %. La sensibilidad, especificidad, VPN y concordancia diagnóstica fue del 89, 95, 85 y 87 % respectivamente.<sup>(362)</sup>

Berriolo-Riedinger llevó a cabo un trabajo en el que incluyó a 47 pacientes. Un 43 % de los tumores eran mayores de 5 cm y un 62 % presentaban afectación axilar clínica. Un 36 % de los tumores fueron G3. Un 60 % presentaba positividad para RH y un 34 % para Her-2. Uno de los problemas de este estudio es que se evalúan múltiples esquemas de tratamiento: Las 17 pacientes con sobreexpresión de Her-2 recibieron 6 ciclos de TCH. Las Her-2 negativo se trataron con : 4 ciclos de FEC (14p), 6 ciclos de Epirrubicina+Docetaxel (10p) o Epirrubicina + Ciclofosfamida + Capecitabina (14p). La evaluación por PET se llevó a cabo tras el primer ciclo. La respuesta patológica se midió mediante los criterios de Sataloff. Se consideró RCP aquellas pacientes con un grado A en la evaluación del tumor primario y A o B en la evaluación axilar. Un 23 % de las pacientes obtuvieron una RCP (11p). La presencia de un elevado índice mitótico, grado nuclear y negatividad para receptores hormonales se asociaron con un SUV basal más elevado aunque no hubo diferencias según el grado de respuesta: RCP vs no RCP (6.5 vs 4.68; p=0.15). Los autores no encontraron diferencias entre el SUV inicial de las pacientes con RCP y las que no. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en el valor del SUV tras el primer ciclo (1.53 vs 3.17; p=0.005). La curva ROC dio como punto de corte óptimo una  $\Delta$ SUV del 60 %. Esto se asoció con una sensibilidad, especificidad, VPN y concordancia del 91, 86, 97 y 87 % respectivamente. Los autores identificaron una serie de factores que se

relacionaron con una mayor probabilidad de RPC siendo el de mayor peso la  $\Delta\text{SUV}>60\%$  (OR 6.3;  $p=0.00035$ ), Her-2 positivo (OR= 5.3;  $p=0.024$ ) y G3 (OR 4.5;  $p=0.038$ ). (363)

El estudio conducido por Duch incluyó 50 pacientes con tumores mayores de 3 cm. Todas las pacientes recibieron tratamiento con 4 ciclos del esquema EC asociándose Paclitaxel en aquellos casos con presencia de afectación axilar clínica. La mayor parte de las pacientes fueron estadios IIB (38p), distribuyéndose el resto en: IIIA (9p), IIIB (1p) y IIIC (2p). La evaluación por PET/TAC se llevó a cabo de forma basal y posteriormente entre el día 1-5 antes del tercer ciclo. La respuesta patológica se midió según los criterios de Miller & Payne. Las pacientes fueron clasificadas en buen pronóstico (G4-5 de M&P) y mal pronóstico (G1-3 de M&P). 8p (16 %) obtuvieron una respuesta completa patológica, 3 p (6%) una respuesta local G4. Por tanto, el 78 % fueron clasificadas como pacientes del grupo de mal pronóstico: 20 p (40 %) obtuvieron una respuesta G3, 12 p (24 %) una respuesta G2 y en 7 casos (14 %) se clasificaron como G1. La  $\Delta\text{SUV}$  se comparó en función de la respuesta clínica medida por criterios RECIST, en la que 40 pacientes fueron consideradas respondedoras (respuesta parcial o completa clínica). El punto de corte de la curva ROC para diferenciar respondedoras de no respondedoras a nivel clínico fue del 40 %. La sensibilidad reportada fue del 77 % y la especificidad del 80 %. El mayor problema con este punto de corte fue la elevada tasa de falsos negativos ya que 9 de las 17 pacientes con  $\Delta\text{SUV}<40\%$  realmente fueron clasificadas por RECIST como respondedoras. Todas las pacientes con una respuesta patológica G4-5 obtuvieron una  $\Delta\text{SUV} >40\%$ . (364)

Kumar llevó a cabo un estudio similar con una cohorte de 23 pacientes con tumores localmente avanzados (T3-4 o N2). Se clasificaron clínicamente de la siguiente forma: 5 p estadio IIB, 5 p: IIIA y 13 p: IIIB. 18 p (78.2 %) eran tumores N+ clínico. Todos los tumores fueron G2 (18p) o G3 (5p). El esquema de tratamiento en este caso fue un tratamiento basado en antraciclinas sin taxanos (6 ciclos de FAC). La evaluación precoz se llevó a cabo a las 2 semanas del 2º ciclo (exploración, TAC y PET-TAC). Se clasificaron como respondedoras a aquellas pacientes que obtuvieron una respuesta clínica o

metabólica > 50 %. El criterio patológico de respuesta utilizado se basó en el grado de fibrosis/necrosis observado por el patólogo. Se consideraron respondedoras aquellas pacientes en las que persistían células tumorales en menos del 25 % del área o en aquellas con sustitución total por necrosis/fibrosis del tumor. 15 pacientes (65.21 %) fueron consideradas respondedoras. La sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica fueron claramente superiores para PET-TC frente a TC y exploración física. Estos valores para PET-TC fueron de 93, 75 y 87 % respectivamente. Cuando se evaluó la media de  $\Delta$ SUV, esta fue estadísticamente superior en las pacientes respondedoras (77.7 vs 45.5 %;  $p=0.0098$ ). (365)

El trabajo de Jung incluyó a 66 pacientes de un estudio fase III de neoadyuvancia que comparó la eficacia de 4 ciclos de los esquemas Docetaxel + Capecitabina y AC. A estas 66 pacientes se les realizó evaluación por PET basal y tras el 4º ciclo. 10 p (15.2 %) obtuvieron una RCP en mama y 19 p (28.8 %) negativizaron la axila. Las pacientes que obtuvieron una RCP presentaron una mayor reducción del SUV (89.2 +/-11 % vs 66.9 +/-29.6 %;  $p<0.01$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias en  $\Delta$ SUV a nivel axilar (61 vs 48.6;  $p=0.39$ ). La curva ROC mostró que un punto de corte del 84.8 % era capaz de detectar la RCP con una sensibilidad del 70 %, especificidad del 69.6 %;  $p=0.015$ . En este trabajo, un punto de corte de 84.8 % se asoció con una mayor SLE a 5 años (95.8 vs 78.6 %;  $p=0.04$ ). Como se puede observar, se trata más de un estudio sobre detección de respuesta completa patológica que de predicción. Un hecho interesante es que el punto de corte de la PET fue capaz de diferenciar aquellas pacientes que iban a presentar una mayor SLE aunque sin embargo esto no sucedió cuando se comparó las pacientes con RCP frente a las que no. (366)

El estudio de Schneider incluyó a 60 pacientes con tumores T2-4, N0-3 a las que se les administró quimioterapia neoadyuvante con 4 ciclos del esquema FEC-100 seguido otros 4 de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> (brazo A) o a la inversa (brazo B). Se realizó evaluación por PET basal, tras el 4º y 8º ciclos. La respuesta patológica se clasificó en 3 grupos: RCP, RPP mayor del 80 % y un tercer grupo que incluyó a aquellas pacientes que no eran clasificables en los 2 previos. Un 23 y un 30 % presentaron una RCP y parcial respectivamente. No

hubo diferencias en RCP entre ambos brazos de tratamiento. Un 35.7 % de las pacientes presentaron afectación ganglionar tras la cirugía. El 90 % de estas pertenecían al grupo de pacientes tratadas inicialmente con Docetaxel ( $p=0.001$ ).

El SUV basal de los tumores que obtuvieron una RCP fue superior sin llegar a alcanzar la significación estadística. No se observaron diferencias en SUV basal según el subtipo tumoral ductal o lobulillar (6.96 vs 6.42;  $p=0.48$ ). Estas diferencias tampoco se observaron tras el tratamiento ( $p=0.96$ ).

Las pacientes que recibieron de entrada FEC-100 y obtuvieron una RCP presentaron una reducción del SUV basal del 87.7 % tras el 4º ciclo. Por otro lado, aquellas no respondedoras presentaron tan sólo una  $\Delta$ SUV del 27 %. Sin embargo, en aquellas pacientes tratadas inicialmente con Docetaxel no se observaron diferencias significativas en la reducción del SUV en función de la respuesta patológica obtenida.

En la evaluación del valor de la PET como predictor de respuesta se utilizó un punto de corte fijo en 75 %. Con este valor de  $\Delta$ SUV, la sensibilidad del estudio fue del 78 %, siendo esta mayor en las pacientes tratadas de inicio con antraciclinas que con Docetaxel (87 vs 83 %). Lo mismo ocurrió para la especificidad ( global del 60 %; 76 vs 40 % en función del esquema con antraciclinas o Docetaxel), VPP (global del 37 %; 58 vs 23 % respectivamente), VPN (90 %; 94 vs 85 %) y concordancia diagnóstica (65 %; 79 vs 51 %). (367)

Martoni incluyó a 34 pacientes con tumores estadios T2-4 N0-3 (28p) o M1 ( 6 p) oligometastásicos . Un 26 % correspondieron a estadios IIA, 18 % IIB, 23 % IIIA, 15 % IIIB y 18 % IV. Un 21 % presentaron tumores con sobreexpresión de Her-2. El esquema utilizado en este caso fue 6 (23 %) u 8 ciclos (76 %) de quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos. Se clasificaron como respondedoras aquellas pacientes que obtuvieron una respuesta patológica local G4-5 y ganglionar tipo A o D de Miller & Payne. A las 10 primeras pacientes se les realizó evaluación por PET tras cada ciclo. En las restantes se realizaron evaluaciones tras el 2º, 4º y al final del tratamiento. Un 21 % se consideraron respondedoras por anatomía patológica (9% RCP y 12 % con enfermedad residual mínima). No hubo diferencias entre respondedores y no respondedores en el SUV inicial (11.3 vs 9.3;  $p=0.41$ ). En este estudio no se

observaron diferencias significativas en la  $\Delta$ SUV entre respondedores y no respondedores (73 vs 66 %;  $p=0.274$ ) tras el 2º ciclo. Se evaluaron 3 puntos de corte posibles: 45, 50 y 55 %. La curva ROC mostró que el mejor punto de corte de  $\Delta$ SUV tras 2 ciclos se encontraba en 50 %. Éste se asoció a una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo (100 % ambos). Sin embargo, la especificidad fue tan sólo del 30 % y el valor predictivo positivo del 27 %, consiguiendo clasificar correctamente tan sólo al 44 % de las pacientes. (368)

Ueda estudió el valor de la reducción del SUV y el ki-67 en una cohorte de 12 pacientes con sobreexpresión de RH. Todas las pacientes recibieron Letrozol 2.5 mg/d seguido de cirugía. Se llevó a cabo una evaluación basal, tras 4 semanas y al final del tratamiento. Una reducción del SUV  $\geq 40$  % fue utilizada como criterio de respuesta metabólica. No hubo diferencias significativas en respuesta patológica en función de la respuesta metabólica. Las pacientes consideradas respondedoras por SUV presentaron una mayor reducción del ki-67 tras 2 semanas de tratamiento ( $p=0.04$ ) y previo a la cirugía ( $p=0.03$ ). (369)

Kearn y colaboradores publicaron en 2011 un trabajo con 78 pacientes con tumores estadios II-III (IIA:13%, IIB: 14.1%, IIIA: 60.3 %, IIIB: 16.7 % y IIIC: 7.7%). Todas las pacientes recibieron 3 ciclos de Doxorubicina + Docetaxel seguido de cirugía y 3 ciclos de quimioterapia con el mismo esquema de forma adyuvante. El control por PET/TAC se llevó a cabo aproximadamente el día + 15 del primer ciclo. 4p (5.1 %) obtuvieron una RCP, 10 p (12.8 %) enfermedad mínima residual y en 64 p (82.1 %) persistía enfermedad macroscópica. La tasa de respondedoras fue mayor en aquellas pacientes con tumores triple negativo (25.7 vs 7.9 %;  $p=0.037$ ). No se observaron diferencias en el SUV inicial entre respondedoras y no respondedoras (7.3 vs 7.6;  $p=0.795$ ). Sin embargo, si se detectaron diferencias tras el primer ciclo (2.2 vs 4.3;  $p=0.004$ ). La  $\Delta$ SUV fue significativamente mayor en las pacientes respondedoras (RCP + MDR) que en aquellas en las que quedaba tumor macroscópico (63 vs 34 %;  $p=0.001$ ). El mejor punto de corte para diferenciar respondedoras de no respondedoras fue una  $\Delta$ SUV del 50 % con una sensibilidad del 85.7 %, una especificidad del 60.9 %, VPP del 32.4 % y VPN del 95.1 %). En este estudio se analizaron los datos en función de la IHQ. Los tumores sin expresión de receptor de estrógeno presentaron un mayor SUV inicial (8.6 vs 6.4;  $p=0.047$ ) y

una mayor  $\Delta$ SUV que el resto. Sin embargo, en las pacientes triple negativo el SUV inicial fue superior al resto (9.8 vs 6.4;  $p=0.008$ ) pero no hubo diferencias en cuanto a  $\Delta$ SUV ( $p=0.799$ ). (370)

Más reciente es el estudio de Kolesnikov-Gauthier publicado en 2012. En él se incluyeron 63 pacientes con tumores no subsidiarios de cirugía conservadora. Todas recibieron tratamiento secuencial con 3 ciclos de FEC-100 seguido de 3 ciclos de Docetaxel. Se realizó una primera evaluación por PET previo a la quimioterapia y un control justo antes del segundo ciclo. Se definieron los criterios de no respuesta metabólica siguiendo las directrices de la EORTC ( $\Delta$ SUV < 15 % tras el primer ciclo). La valoración patológica se llevó a cabo mediante los criterios de Sataloff. Se consideraron respondedoras aquellas pacientes clasificadas como A+B de Sataloff, y no respondedoras aquellas C+D. La tasa de RCP definida como grado A de Sataloff fue del 21.5 %.

Cuando se analizó la captación inicial por PET se observó que los tumores RE negativo (10.9 vs 7;  $p=0.0004$ ), RP negativo (11.2 vs 6.4;  $p=0.0006$ ) y TN (13.4 vs 7.9;  $p=0.009$ ) presentaban un mayor SUV. Sin embargo, esto no ocurrió con los tumores con sobreexpresión de Her-2 (13.6 vs 10.4;  $p=0.65$ ). La  $\Delta$ SUV fue mayor en las pacientes triple negativo (38 vs 22 %,  $p=0.008$ ). No hubo diferencias en relación con Her-2 (24 vs 36 %;  $p=0.32$ ). En cuanto a las pacientes consideradas respondedoras, éstas presentaron una SUV inicial mayor (12.2 vs 9.2;  $p=0.008$ ). Como se ha comentado previamente, las pacientes con  $\Delta$ SUV < 15 % fueron consideradas no respondedoras metabólicas. En este grupo no se observaron RCP. La Sensibilidad para la detección de la ausencia de respuesta completa patológica (aquellas que no obtuvieron una respuesta grado A) fue de tan sólo el 36 % y el VPN del 30 %. Sin embargo, la especificidad y el valor predictivo positivo fueron del 100 %. Para la detección de las pacientes no respondedoras (C+D de la clasificación se Sataloff), la sensibilidad fue del 53 % con una especificidad del 84 %. Con una mediana de seguimiento de 43 meses, la supervivencia global fue del 93.3 %. Sin embargo, la SLE fue inferior en aquellas pacientes consideradas no respondedoras (44 vs 85 %;  $p=0.01$ ). No hubo diferencias significativas en SG o SLE en función del valor inicial del SUV. (371)

Más recientes son los datos de un trabajo holandés. En este caso, los autores evalúan la respuesta patológica y metabólica en función del fenotipo tumoral. 98 pacientes con tumores estadios II-III fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante. La primera exploración por PET se realizó previa al tratamiento y una segunda evaluación se llevó a cabo tras 6-8 semanas. Los tumores fueron divididos en Her-2 positivo, RE positivo/Her-2 negativo y triple negativo. Todas las pacientes Her-2 negativo recibieron 6 ciclos de AC en esquema de densidad de dosis quincenal. En función de la respuesta o toxicidad, se modificó posteriormente a Capecitabina 850 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h x 14 días en combinación con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> trisemanal. En las pacientes TN se permitió tratamiento con Carboplatino 400 mg/m<sup>2</sup> + Thiotepa 250 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 3000 mg/m<sup>2</sup>. En las pacientes Her-2 positivo se utilizó tratamiento con Carboplatino + Paclitaxel 70 mg/m<sup>2</sup> + Trastuzumab 2 mg/kg de forma semanal. La respuesta se dividió en aquellas pacientes con respuesta completa patológica o casi completa (mínimos restos de enfermedad) y el resto. Se obtuvo una RCP en el 68, 61 y 11 % de las pacientes Her-2 positivo, triple negativo y Her-2 negativo/RH positivo respectivamente. Cuando se asociaban aquellas pacientes con una respuesta casi completa, la tasa de respondedoras ascendía a 76, 71 y 16 %. No se observó correlación entre el SUV basal y el grado de respuesta obtenida. Sin embargo, sí que se detectaron diferencias significativas en la captación basal en función del subtipo tumoral. La reducción del SUV se asoció con la respuesta en las pacientes HER-2-/RH+ y triple negativo con área bajo la curva ROC de 0.9 y 0.96. Sin embargo, en las pacientes con tumores con sobreexpresión de Her-2 la eficacia predictiva de PET/TC fue muy inferior (AUC ROC 0.35). (372)

Otros autores han llevado a cabo una comparación directa entre RMN y PET en la evaluación de respuesta a tratamiento neoadyuvante. El grupo de Seon Park y colaboradores, llevó a cabo un estudio en el que se analizó la respuesta al tratamiento en 32 pacientes. En todos los casos se realizó una exploración por RMN y PET basal y tras la finalización del tratamiento sistémico. La respuesta por RMN se midió en función de los cambios en los diámetros máximos (Ddmax) y por PET según la variación en el SUV ( $\Delta$ SUV). La quimioterapia utilizada fue 3 (20p) o 6 ciclos (7p) de Adriamicina + Docetaxel.

En las 6 pacientes restantes se administraron 6 ciclos de Trastuzumab + Paclitaxel + Gemcitabina. 8 pacientes (25 %) obtuvieron una RCP, 10 pacientes (31.2 %) una RPP (restos microscópicos o tumor macroscópico < 1 cm) y 14 pacientes (43.8 %) fueron consideradas como no respondedoras. La respuesta por RMN se consideró completa si no se observaba captación patológica, y parcial cuando se observaba una reducción del 30 % del diámetro de la tumoración. Una respuesta completa y parcial por PET fueron aquellas en la que se observó una normalización o se produjo una  $\Delta\text{SUV} > 50\%$ . La concordancia entre respuesta por RMN y AP fue del 75 % (24/32) mientras que la de la PET fue tan sólo del 53.1 % (17/31). La especificidad (98.5 vs 62.5 %;  $p=0.013$ ) y el valor predictivo positivo (83.3 vs 47.1 %;  $p=0.026$ ) en la predicción de la respuesta fue superior para la RMN. Sin embargo, la sensibilidad y el valor predictivo negativo fueron superiores para la PET, aunque no alcanzaron la significación estadística. (373)

Ueda llevó a cabo un estudio con 108 pacientes con un total de 110 tumores estadios II-IV (II: 70 %, III: 18.2 %, IV: 11.8%) con tumores mayores de 2 cm. A todas las pacientes se les administraron 4 ciclos con esquema EC seguidos de 4 ciclos de Paclitaxel semanal (48 tumores) o Docetaxel trisemanal (60 pacientes) Ninguna paciente con expresión de Her-2 (23.6%) recibió tratamiento con Trastuzumab. Se llevó a cabo la evaluación por PET previo a QT, tras las antraciclinas y al final del tratamiento. Se consideró como criterio de respuesta patológica la ausencia de tumor (RCP), obteniéndose en el 20 % de los casos (22 tumores). El SUV inicial fue más elevado en las pacientes respondedoras que en las no respondedoras (9.3 vs 7.2;  $p=0.02$ ). Un punto de corte de  $\Delta\text{SUV}$  del 72.1 % tras el tratamiento con antraciclinas se asoció a una sensibilidad del 88.1 %, una especificidad del 78.7 % y unos valores predictivos positivo y negativo del 48.5 (16/43) y el 95.5 % (63/65) respectivamente. Estas diferencias se limitaron solo a las pacientes con expresión de RE (9.8 vs 6.4;  $p=0.006$ ) y en las Her-2 negativas (10.5 vs 7;  $p=0.01$ ). Las curvas ROC identificaron como punto de corte óptimo para la predicción de la RCP una  $\Delta\text{SUV}$  del 72.1 % tras el 4º ciclo de tratamiento con una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 88.9, 78.7, 48.5 y 95.5 % respectivamente. (374)

En 2012, Andrade publicó un trabajo con 40 pacientes con tumores cT2-4, N2-3. Los esquemas utilizados fueron variables: 4 ciclos de AC (2p), 4 ciclos de AC seguidos de Paclitaxel o Docetaxel (27p), FAC (1p) o AC (9p) seguido de Docetaxel+Trastuzumab, TCH (1p). El método utilizado para la evaluación de la respuesta patológica en este caso fue el de Symmans( RCB0=RCp, RCBI: enfermedad residual mínima, RCBI: enfermedad residual moderada y RCBIII: enfermedad extensa). Se evaluaron 2 situaciones: pacientes con RCP y por otro lado aquellas pacientes con ausencia total de respuesta o RCBIII. La evaluación por PET/TAC se llevó a cabo de forma basal y tras el 2º ciclo. Un 30 % de las pacientes obtuvieron una respuesta RCB0. Por el contrario, una proporción idéntica fue clasificada como no respondedoras (RCBIII). Cuando evaluaron el SUV inicial detectaron que aquellas pacientes que obtuvieron una RCP presentaban una mayor captación (11.26 vs 7.98; p=0.04) que el resto. La situación inversa ocurrió con el control tras c2 (2.73 vs 4.64; p=0.048). La  $\Delta$ SUV fue significativamente mayor en aquellas pacientes con RCB0 (81.58 vs 40.18; p=0.001). El punto de corte determinado por la curva ROC fue de 71.8 con una sensibilidad del 83.3 %, especificidad del 78.5 %, VPP y VPN del 91.7 y 80 %). Por otro lado, una  $\Delta$ SUV por debajo de 59.1 fue capaz de identificar a aquellas pacientes que presentaron una ausencia total de respuesta con una S y E del 68 y 75 %. Los VPP y VPN fueron del 50 y 70 % respectivamente . (375)

El estudio de Groheux tiene la peculiaridad de que fue llevado a cabo en un subgrupo de pacientes con tumores triple negativo. 20 pacientes con tumores en estadios II-III fueron tratadas con 4 ciclos de seguimiento de otros 4 de Docetaxel (14 p) o 6 ciclos de EC (6p). La evaluación por PET se llevó a cabo de forma basal y previa al 2º ciclo. La  $\Delta$ SUV media observada fue del 45 %. 6 p (30 %) obtuvieron una RCP. La  $\Delta$ SUV fue significativamente mayor para estas pacientes (73 vs 33 %; p=0.0008). No se observaron diferencias entre el valor del SUV inicial (p=0.22) o previo al 2º ciclo (p=0.30) y la RCP. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, un 77 % seguía libre de enfermedad. No se observó una relación entre SUV inicial (p=0.42) ni previo al ciclo 2 (p=0.42) con el riesgo de recidiva. Sin embargo, se observó que una  $\Delta$ SUV >42 % era el mejor predictor de SLE. No se observó ninguna recaída en aquellas pacientes que obtuvieron una reducción del SUV por encima de este valor frente a un 44

% en el resto ( $p=0.024$ ), incluidas 5 pacientes que presentaron  $\Delta\text{SUV}\geq 42\%$  y no obtuvieron RCP. La sensibilidad para detectar la ausencia de RCP fue del 64 % (9/14) con una especificidad del 100 % (6/6). (376)

En otro trabajo publicado en 2012, Buchbender incluyó a 26 pacientes. En este caso la evaluación por PET/TAC se llevó a cabo de forma basal y tras el 2º ciclo. La RCP se planteó siguiendo 2 algoritmos: grados 3-4 de Sinn (ausencia de tumor infiltrante) o tan sólo G4 (ausencia de tumor infiltrante e in situ). Se consideraron no respondedoras aquellas clasificadas como: G0 (sin efecto), G1 (respuesta tipo esclerosis) y G2 (tumor invasivo menor de 0.5 cm). El número de pacientes con respuesta G3 y G4 fue idéntico: 4 p (15.38 %). Se evaluaron los resultados del PET/TAC en función de los dos supuestos previamente descritos. En ambos, el SUV inicial fue significativamente mayor en las pacientes respondedoras (A:15.9 vs 7;  $p=0.008$  y B: 19.2 vs 8;  $p=0.023$ ). Sin embargo, esto no se observó para el valor del SUV tras el 2º ciclo. La  $\Delta\text{SUV}$  de G3-4 fue claramente superior a la obtenida en el resto de las pacientes (79 vs 47 %;  $p=0.001$ ). La curva ROC dio como punto de corte una reducción del 66 % asociándose a sensibilidad del 88 %, especificidad 89 %, VPN 94 %, VPP 88 % y eficacia diagnóstica del 92 %. Por su parte, la 2ª hipótesis (G4 vs resto) obtuvo resultados similares a los anteriormente descritos: la diferencia de  $\Delta\text{SUV}$  fue de 89 vs 51 %;  $p=0.003$ . La curva ROC obtuvo un punto de corte del 88 % con una sensibilidad del 75 %, especificidad del 100 %, VPN del 95 %, un VPP del 75 % y una eficacia diagnóstica del 92 %. (377)

El estudio NeoAltto contó con un subestudio con 86 pacientes. Los datos fueron publicados en el año 2013 por Gebhart. Todas las pacientes recibieron Lapatinib, Trastuzumab o la combinación de ambos durante 6 semanas previo al inicio de la quimioterapia. Durante este tiempo se llevó a cabo una evaluación por PET tras la 2ª y 6ª semanas. Los criterios de respuesta metabólica utilizados en esta situación fueron los de la EORTC ( $\Delta\text{SUV} > 15\%$  tras 2 semanas y 25 % tras la semana 6). Tan sólo en 62 casos contaron con la determinación en los 3 momentos previstos. Se consideraron respondedoras un 71.6 % y un 60 % a las 2 y 6 semanas respectivamente. Una mayor proporción de pacientes en el brazo de la combinación obtuvieron una disminución del SUV del 15 % a las 2 semanas (66 vs 56.5 vs 95 % de los

casos,  $p=0.016$ ). Lo mismo se observó en la semana 6 (60.9 vs 43.5 vs 78.9 %;  $p=0.065$ ) aunque no alcanzó la significación estadística. 27 p (35.1%) obtuvieron una RCP. Éstas pacientes presentaron una mayor reducción del SUV tanto en la semana 2 (54.3 vs 32.8;  $p=0.02$ ) como en la 6 (61.5 vs 34.1 %;  $p=0.02$ ). (378)

En marzo de 2013, Hatt publicó un estudio en el que 55 pacientes consecutivas fueron evaluadas por PET/TAC en el contexto de quimioterapia sistémica primaria basada en 4 ciclos de EC seguido de otros 4 de Docetaxel. Las pacientes Her-2 positivo recibieron Trastuzumab. La evaluación se llevó a cabo de forma basal y tras el 2º ciclo. La respuesta metabólica se midió siguiendo los criterios de Sataloff. Se consideraron respondedoras aquellas pacientes clasificadas como A y B (27 p; 53 %) con esta escala siempre y cuando no hubiese afectación ganglionar o con signos de efecto postQT (A, B y C). En cuanto a la captación por PET se midieron varios parámetros: Suv máximo, SUV pico y SUV medio. No se observaron diferencias en el SUV basal en función de la respuesta patológica. Sin embargo, las pacientes no respondedoras presentaron mayor captación tras el 2º ciclo (5.3 vs 2.8;  $p=0.04$ ). Una  $\Delta$ SUV del 48 % se asoció a una sensibilidad del 63 %, una especificidad del 92 % y una eficacia diagnóstica del 77 %. La combinación de criterios volumétricos a los metabólicos con una reducción del 42 % de los mismos fue capaz de mejorar la sensibilidad y especificidad hasta valores de 93 y 88 % respectivamente. (379)

Otro estudio publicado en 2013 fue el llevado a cabo por García y colaboradores. 43 pacientes recibieron entre 4 y 6 ciclos de Docetaxel a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>. A las pacientes con expresión de Her-2 se les asoció Trastuzumab. La evaluación por PET-TAC se llevó a cabo de forma basal y tras la quimioterapia. El objetivo de este estudio no fue predecir sino detectar la presencia de enfermedad en el momento de la cirugía. Para la evaluación patológica se utilizaron los criterios de Symmans. Fueron consideradas respondedoras aquellas pacientes con RCB0 (RCP) o RCB0 y 1 (mínima enfermedad residual). 14 p (32.6 %) obtuvieron una RCP. Las curvas ROC determinaron que una  $\Delta$ SUV del 90.4 % era capaz de identificar la RCP con una sensibilidad del 78.6 %, especificidad del 96.6 %, VPP del 91.7 %, VPN del

90.3 % y una precisión del 90.7 %. Para la determinación de afectación ganglionar estos datos fueron: S 80 %, E 78.6 %, VPP: 72.7 %, VPN 84.6 % y precisión del 79.2 %. Cuando analizaron las diferentes categorías según la clasificación de Symmans observaron que no existía ninguna correlación con el SUV basal pero si que los valores de  $\Delta$ SUV fueron significativamente diferentes en función del RCB siendo mayores en RCB0+1 frente a RCBII-III ( $p < 0.001$ ). Un punto de corte del 91.1 % fue capaz de identificar a las pacientes con RCP o enfermedad residual mínima con una sensibilidad y un VPN de tan sólo el 46.2 y 53.3 % respectivamente. Sin embargo, la especificidad fue del 94.1 %, el VPP del 92.3 % aunque la precisión a la hora de clasificar correctamente a las pacientes bajó hasta el 64.1 %. (380)

Hasta la fecha se han publicado 3 metaanálisis:

El primero de ellos, de Wang y colaboradores fue publicado en 2011 y se incluyeron 19 estudios (17 prospectivos y 2 retrospectivos) evaluándose un total de 786 pacientes. El tamaño medio fue de 44 pacientes (11-104). En todos los estudios excepto uno, el tratamiento elegido fue quimioterapia. Tan sólo en 1 caso, la terapia sistémica primaria se basó en tratamiento endocrino. La sensibilidad y especificidad de la PET en predicción de respuesta varió entre el 30 y el 100 % según el estudio. El análisis combinado concluyó en una sensibilidad del 84 %, especificidad del 66 %, VPP del 50 %, y VPN del 91 % . Cuando se analiza sólo aquellos estudios en los que el objetivo era la RCP, nos encontramos con una S del 84 % y E 64 %. En cuanto al momento de realización del PET concluyen en que la sensibilidad, especificidad, VPP y precisión son mayores cuando se realiza tras 1-2 ciclos que cuando se lleva a cabo tras el 3º o posterior siendo la precisión diagnóstica del 76 vs 65 %;  $p=0.001$ .

Cuando se analiza el mejor punto de corte, se observa una gran heterogeneidad entre estudios. Los autores concluyen que el mejor punto de corte se encuentra en una reducción del SUV entre el 55 y el 65 % del basal.

También se analizó la sensibilidad y especificidad de la PET en la valoración de la respuesta ganglionar. Tan sólo 4 estudios incluyeron datos sobre este

objetivo. El rango de sensibilidad varió entre el 88 y 100 %, siendo el de especificidad más amplio (16-100 %). La sensibilidad en el análisis conjunto fue del 92 % y el VPN del 88 %. Sin embargo, la heterogeneidad observada hizo imposible el determinar la especificidad y VPP.

Por otro lado, 3 estudios con 180 pacientes evaluaron puntos de corte entre 40 y 45 % con una sensibilidad del 79 %, E 72 %, VPP 65 %, VPN 84 %.

Los autores definen 2 potenciales aplicaciones de la PET en la terapia sistémica primaria:

- . Identificar aquellos tumores con una baja actividad metabólica y que podrían ser candidatos a hormonoterapia o cirugía de entrada.
- . Predecir la respuesta precoz y con ello poder modificar la alternativa terapéutica en aquellas pacientes no respondedoras.

Las mayores limitaciones encontradas fueron la heterogeneidad de los estudios en los que se utilizaron puntos de corte muy diferentes y las diferencias en el momento de realizar la evaluación por PET en los diferentes estudios. (381)

Cheng publicó un metaanálisis llevado a cabo con 17 estudios, de los cuales 15 eran cohortes prospectivas. El total de pacientes incluidos fue de 781. La sensibilidad para la detección de respuesta por PET o PET/TC fue del 84 % (66.7-100 %). La especificidad del 71.3 % (29.6-100 %). El AUC de la curva ROC en este caso fue de 0.8836. Cuando se analizaron por separado los estudios basados en PET y PET/TC se observaron diferencias favorables a esta última técnica, si bien no alcanzaron la significación estadística. Los autores concluyen que si bien la sensibilidad de PET-TC es aceptable, su baja especificidad lo hace poco útil como único método para la evaluación de respuesta recomendándose asociar a otras técnicas de imagen. (382)

Más reciente es el metaanálisis de Fabian Mghanga publicado en 2013. En él se incluyeron 15 estudios con un total de 745 pacientes. La sensibilidad del FDG-PET varió entre 32.1 y 100 %. El rango observado para la especificidad varió entre el 16.7 y el 96.9 %. La mediana de sensibilidad y especificidad para

la detección de las pacientes respondedoras fue de 85.2 y 82.6 % respectivamente. La tasa de falsos positivos fue del 21.2 %. El valor predictivo positivo y negativo fue del 79.8 y el 79.5 % respectivamente. En 8 estudios la evaluación por PET fue tras 1 ciclo de tratamiento. En los 7 estudios restantes se llevó a cabo tras el 2º ciclo. La sensibilidad (73.7 vs 85.7 %) y especificidad (76.6 vs 84.5 %) fueron superiores si la PET se llevaba a cabo tras el 2º ciclo frente al primero pero no alcanzó la significación estadística ( $p=0.638$ ). El AUC de la curva ROC fue de  $0.8794\pm 0.0203$ , siendo el punto de mayor sensibilidad y especificidad  $0.8099\pm 0.0204$ . La conclusión de los autores es que la PET/PET-TAC presenta una elevada capacidad para discernir entre pacientes respondedoras y no respondedoras, por lo que podría implementarse como predictor de respuesta de las pacientes en tratamiento neoadyuvante por carcinoma de mama. (383)

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

## 1. JUSTIFICACIÓN DEL INTERES CIENTÍFICO DEL TRABAJO

Cada vez son más los estudios que demuestran que la respuesta completa patológica es un potente marcador subrogado de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Este hecho parece ser de mayor importancia en determinados fenotipos tumorales como los clasificados como triple negativo o los Her-2 positivos, en los que estas diferencias son más marcadas.

La predicción de forma precoz de la respuesta a la quimioterapia primaria se antoja interesante, ya que nos puede permitir optimizar las estrategias terapéuticas. El hecho de detectar precozmente aquellas pacientes que no van a obtener una respuesta va a permitirnos poder modificar el esquema terapéutico y evitar toxicidades innecesarias.

Las técnicas radiológicas convencionales y la exploración física no se han mostrado útiles en la detección precoz de la respuesta. La 18FDG-PET ha mostrado una mayor sensibilidad en el diagnóstico de las enfermedades neoplásicas. Varias son las publicaciones en las que se observan resultados favorables en cuanto a capacidad para la detección de respuesta precoz, aunque no está definido el valor de reducción de SUV y el momento de realización de la técnica más apropiados.

## 2. HIPOTESIS

La variación del SUV del tumor primario entre dos evaluaciones por PET es capaz de predecir la respuesta y detectar de forma precoz aquellas pacientes que van a obtener una respuesta completa patológica.

### 3. OBJETIVOS:

#### 3.1 Objetivo principal:

Determinar el valor como predictor de la respuesta completa patológica de la variabilidad (disminución del SUV  $\geq 45$  %) de captación entre dos PET: una realizada antes de iniciar el tratamiento (PET basal) y la segunda, 8 días después del primer ciclo.

#### 3.2 Objetivos secundarios

Determinar el punto de corte de  $\Delta$ SUV para predecir la RCP.

Comprobar si el FDG-PET aporta beneficio en la estadificación axilar frente a otras técnicas habituales (exploración clínica, eco-PAAF y RMN).

Evaluar la tasa de respuesta completa patológica en nuestra población, así como en los distintos subtipos moleculares de carcinoma de mama.

Identificar subgrupos en los que la sensibilidad del FDG-PET para la predicción de la respuesta completa sea mayor.

Evaluar la posible correlación entre el SUV inicial y la respuesta al tratamiento.

Evaluar los posibles factores relacionados con la respuesta patológica.

Determinar qué factores se asocian a un mayor SUV en cáncer de mama.

Evaluar la supervivencia libre de enfermedad y global en función de la respuesta metabólica y patológica.

## 4. POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes con carcinoma de mama estadios II-III A clínicos. La procedencia de esta cohorte prospectiva fue la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Miguel Servet o del Hospital Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza, que fueron tratadas en el Servicio de Oncología Médica de nuestro hospital. La inclusión de pacientes se llevó a cabo entre Junio de 2007 y Julio de 2010.

### 4.1 Criterios de inclusión:

Mujeres entre 18 y 65 años, diagnosticadas de carcinoma de mama estadios II-III A que presenten tumores de 3 cm o más o con afectación ganglionar axilar clínica.

### 4.2 Criterios de exclusión

Presencia de patología severa concomitante.

Función ventricular < 50 %.

Tratamiento previo con quimioterapia basada en antraclinas y/o taxanos .

## 5. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Las pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama fueron estudiadas por las Unidades de Patología de Mama de ambos centros participantes.

### 5.1 Estudio diagnóstico y de estadificación

- Historia clínica detallada y exploración física por aparatos. En la historia clínica debía constar la localización, tamaño y consistencia de la tumoración, así como la presencia de afectación del complejo areola-pezones o piel. Además todas las pacientes debían presentar exploración ganglionar axilar o supraclavicular.

- Mamografía: se realizó en todos los casos mamografía estandar bilateral, incluyéndose proyecciones adicionales en caso de ser necesario. En todos los casos se llevó a cabo una descripción de la lesión así como su tamaño, localización y presencia de multifocalidad o multicentricidad. Para la evaluación mamográfica se utilizó el sistema de clasificación de BI-RADS en su 4ª edición.<sup>(384)</sup>

BI-RADS	
0	Evaluación insuficiente, requiere de otras técnicas
1	Mamografía negativa a malignidad, sin ganglios o calcificaciones
2	Mamografía negativa a malignidad, pero con hallazgos benignos.
3	Resultado con probable benignidad, pero que requiere control a 6 meses
4	Resultado dudoso de malignidad. Requiere una confirmación histopatológica. Consta de 3 grados (A,B,C) en función del nivel de sospecha.
5	Alta sospecha de malignidad (>95%). Requiere biopsia para confirmar diagnóstico.
6	Lesión maligna confirmada por biopsia

- Ecografía mamaria como complemento del resultado mamográfico.
- RMN mamaria.
- Biopsia trucut, manual o asistida por vacío (BAV) del tumor primario.
- Evaluación axilar por ecografía. En caso de existir sospecha de afectación ganglionar se llevó a cabo punción aspirativa con aguja fina (PAAF).
- Evaluación quirúrgica de la axila mediante biopsia selectiva del ganglio centinela en los casos indicados.
- Estudio analítico: hemograma, bioquímica básica y marcadores tumorales (CEA y CA15.3).
- Electrocardiograma.

- Estudio de extensión:
  - . Radiografía de tórax
  - . Ecografía abdominopélvica
  - . Gammagrafía ósea.
  
- Ecocardiograma o ventriculografía isotópica (FEVI).

## Estadificación clínica:

Tx	El tamaño tumoral no puede ser determinado.
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ. Esta categoría comprende la presencia de carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ y la enfermedad de Paget del pezón en ausencia de carcinoma invasivo o in situ.
T1	Tumor con diámetro mayor $\leq 20$ mm . T1mi: Tumor invasivo $\leq 1$ mm . T1a: Tumor invasivo $> 1$ mm pero $\leq 5$ mm . T1b: Tumor invasivo $> 5$ mm pero $\leq 1$ cm . T1c: Tumor invasivo $> 1$ cm pero $\leq 2$ cm
T2	Tumor invasivo $> 2$ cm pero $\leq 5$ cm
T3	Tumor invasivo $> 5$ cm
T4	Cualquier tumor con invasión directa a pared torácica y/o piel . T4a: Tumor con afectación de pared torácica . T4b: Tumor con edema, ulceración o presencia de nódulos satélites homolaterales . T4c: T4a + T4b . T4d: Carcinoma inflamatorio de mama
Nx	No puede asesorarse la afectación ganglionar
N0	Sin afectación ganglionar
N1	Ganglios móviles en nivel I y/o II
N2	. N2a: Metástasis axilares de nivel I/II fijas a otras estructuras . N2b: Presencia clínica de metástasis supraclaviculares en ausencia de afectación axilar ipsilateral
N3	. N3a: Afectación infraclavicular ipsilateral . N3b: Metástasis ipsilaterales en cadena mamaria interna y ganglios axilares . N3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares.

## Estadios clínicos

Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1 N0 M0
Estadio IB	T0 N1mi M0, T1 N1mi M0
<b>Estadio IIA</b>	<b>T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0</b>
<b>Estadio IIB</b>	<b>T2 N1 M0, T3 N0 M0</b>
<b>Estadio IIIA</b>	<b>T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0</b>
Estadio IIIB	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0
Estadio IIIC	Cualquier T N3 M0
Estadio IV	cualquier TN y M1

\*en negrita: estadios elegibles para el estudio.

## 5.2 Análisis anatomopatológico

### 5.2.1 Procesado de la muestra y técnicas de inmunohistoquímica

La muestra de la BAG se fijó en formol al 4 % tamponado, durante un tiempo de 6 a 72 horas. Posteriormente, se llevó a cabo el procesamiento histológico convencional e inclusión en parafina. Se realizaron secciones en microtomo de 5 micras aproximadamente.

En la siguiente tabla se muestran las técnicas inmunohistoquímicas realizadas automáticamente en Benchmark XT (Roche Diagnostics) con el kit de visualización ultraview © con revelado con diaminobencidina:

Anticuerpo	Clon	Fabricante	Dilución	Tiempo de incubación Ac primario	Pretratamiento	Sistema de detección	Plataforma de tinción
Receptor estrogénico	SP1	Ventana	Prediluido	16 min.	CC1, pH 8 (Ventana) 30 min.	UltraView/DAB (Ventana)	BenchMark XT (Ventana)
Receptor de progesterona	1E2	Ventana	Prediluido	8 min.	CC1, pH 8 (Ventana) 30 min.	UltraView/DAB (Ventana)	BenchMark XT (Ventana)
Ki-67	30-9	Ventana	Prediluido	16 min.	CC1, pH 8 (Ventana) 30 min.	UltraView/DAB (Ventana)	BenchMark XT (Ventana)
P53	Bp53-11	Ventana	Prediluido	24 min.	CC1, pH 8 (Ventana) 30 min.	UltraView/DAB (Ventana)	BenchMark XT (Ventana)
E-cadherina	E-Cadherin 36	Ventana	Prediluido	8 min	CC1, pH 8 (Ventana) 30 min.	UltraView/DAB (Ventana)	BenchMark XT (Ventana)
Citoqueratina 5/6	D5/16B4	Ventana	Prediluido	16 min.	CC1, pH 8 (Ventana) 30 min.	UltraView/DAB (Ventana)	BenchMark XT (Ventana)

Interpretación de los resultados:

-Receptor de estrógeno y progesterona: La intensidad de la expresión se da en forma de cruces siendo los resultados: 0 (negativo), +(débil), ++(moderada), +++ (alta). Además se informa del porcentaje de células que los expresan.

-Ki-67: su resultado se expresa en forma de porcentaje. Según criterios de Saint Gallen 2011: ≤ 14 % bajo, 15-29 % intermedio y ≥30 % alto.

-P53: La proteína p53 no es detectable dada su corta vida media. Sin embargo, si es posible la determinación de las formas mutadas por IHQ. Su resultado se informa como positivo o negativo y el porcentaje de positividad observado.

-E-cadherina: su positividad tiene valor en la diferenciación del carcinoma ductal del carcinoma lobulillar.

-Citoqueratina 5/6: Su positividad esta ligada a la presencia de tumores de fenotipo basal.

### 5.3 Determinación de Her-2

Técnica herceptest: Realizada en equipo Autostainer, de Dako Diagnostics, con el kit Herceptest ©, siguiendo estrictamente el protocolo. Controles suministrados por Dako Diagnostics.

HER2	Rabbit anti-human HER2 protein Herceptest ©	Dako	Prediluido	30 min.	Solución recuperadora de epitopos Herceptest © (Tampón citrato) en equipo DakoLink:  40 minutos a 95-99° y 20 min. hasta temperatura ambiente.	Reactivo de visualización Herceptest© / DAB	Dako Autostainer
------	---	------	------------	---------	--	---	------------------

El resultado del herceptest se expresa en cruces, interpretándose de la siguiente forma:

- 0: negativo.
- +/-+++: Expresión de membrana débil, incompleta, en cualquier proporción de células. Se considera negativo.
- ++/+++: Positividad de membrana no uniforme, o de intensidad débil pero completa o circunferencial, en el 10% o más de células. Expresión de membrana intensa y completa en menos del 30% de las células. Se considera indeterminado por esta técnica. En todos los casos considerados indeterminados, se realizó FISH.
- +++/+++: positividad de la membrana intensa y uniforme en más del 30% de células neoplásicas. Se considera positivo.

En aquellos casos en los que el resultado es ++/+++ se lleva a cabo FISH (hibridación in situ por fluorescencia) para determinar la sobreexpresión de Her-2.

### 5.3.1 Técnica FISH:

Para realizar la técnica del FISH se utilizan cortes de 3 micras de tejido, obtenidos de los bloques de parafina en microtomo y recogidos sobre cristales tratados. En la hematoxilina-eosina correspondiente se selecciona la zona tumoral a estudiar, la cual se identifica en el corte de tejido sobre el que se realiza el FISH.

La técnica consta de varios pasos que se llevan a cabo en diferentes días:

-Día 1: se lleva a cabo el desparafinado de la muestra sumergiendo la preparación en Xilol 10 minutos, posteriormente en etanol al 100 % otros 10 minutos, seguido del mismo periodo en alcohol 96°. Tras ello se lavan las preparaciones con agua destilada. En un segundo paso, conocido como pretratamiento, se introduce la preparación durante 10 minutos a 95 °, y posteriormente se deja enfriar 15 minutos. Una vez finalizado esto, se lleva a cabo la digestión con pepsina durante 10 minutos. El 4º paso es la deshidratación de la muestra mediante la inmersión durante 3 minutos en etanol 70°, 85 ° y 96 °. Una vez realizado esto, se deja secar la muestra. Posteriormente se aplican 10 microlitros de la sonda y se deja hibridar toda la noche.

-Día 2: se lleva a cabo un lavado de astringencia a 65 °. Se retira el sellador y el cubreobjetos. Se pasa la muestra por la solución de astringencia durante 10 minutos. Posteriormente se lleva a cabo la deshidratación a oscuras con solución de etanol al 70, 85 y 96 %. Una vez llevado a cabo este proceso, se aplican 15 microlitros de medio de montaje fluorescente y se cubre la muestra

con cubreobjetos. Se guardan los cristales a  $-20^{\circ}$  con lo que se completa el proceso.

Interpretación de los resultados:

- Amplificación de Her-2: presencia  $> 6$  copias del gen por núcleo o relación copias/centrómero  $>2.2$ .
- No concluyente: número de copias por núcleo entre 4 y 6 o ratio 1.8-2.2.
- Negativo:  $< 4$  copias por núcleo o ratio  $<1.8$ .

#### 5.4 Consentimientos informados

Las pacientes que tras la estadificación fueron subsidiarias de participar en el estudio, fueron informadas del procedimiento y se les solicitó su consentimiento que debía quedar reflejado en la historia clínica. Se les entregó modelo de consentimiento informado sobre la administración de quimioterapia y sobre la realización de la PET. (anexo 1 y 2)

#### 5.5 Biopsia selectiva del ganglio centinela

Aquellas pacientes con tumores de tamaño clínico en torno a los 3 cm y con axila clínicamente negativas fueron estadificadas mediante la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela previo al inicio de la quimioterapia.

#### 5.6 $^{18}\text{F}$ FDG-PET

Se realizó una determinación basal por PET en la Unidad de Medicina Nuclear de la Clínica Quirón de Zaragoza en las 24 horas previas al inicio del tratamiento antineoplásico y otro el día 8 del primer ciclo.

### 5.6.1 Protocolo PET

La PET se llevó a cabo con un PET/TAC modelo Gemini GXL 6 slice de la marca Philips con anillo PET de FOV (Field Of View) de 18 cm y 48 anillos detectores. El tiempo de adquisición fue de 2 minutos y 30 segundos en modo 3D, pudiendo realizarse de 7 a 10 posiciones de cama. El procesamiento de la imagen se lleva a cabo en una estación Sun Microsystems Solaris 9 con reconstrucción de las imágenes iterativa (OSEM; RAMLA 3D: 2 iteraciones, 8 subsets). Se realizan las siguientes correcciones: normalización, scatter, atenuación, decay y randoms.

Las pacientes debían estar en ayunas al menos 6 horas antes del estudio. Aquellas pacientes diabético insulín-dependientes no se podían administrar insulina en las 4 horas previas a la realización de la prueba. La paciente se tumbaba en una habitación sin ruidos y a una temperatura de 25 grados. Se administraron 5 mg de Diazepam y se analizó la cifra de glucemia, siendo en todos los casos menores de 180 mg/dl. Se administraron 0.1 mCi/kg de peso (3.7 MBq/kg) de <sup>18</sup>F-FDG. Posteriormente se pasaron 200 ml de suero fisiológico para lavar la vía. Tras 60 minutos, la paciente pasó a la adquisición de las imágenes.

Se midió el valor de captación máximo estandarizado (SUV max) en cada una de las dos PET. Para la evaluación de la reducción del SUV entre ambas determinaciones se utilizó el porcentaje de descenso ( $\Delta$ SUV).

### 5.6.2 Cálculo del SUV (Standard Uptake Value) max:

$$SUV_{max} = \frac{^{18}F\text{-FDG (Bq/mL)} \times 1000}{}$$

$$^{18}F\text{-FDG (Bq/mL inyectada)} \times \text{Peso (Kg)}$$

## 5.7 Secuencia de tratamiento:

El tratamiento quimioterápico utilizado en el estudio fue 6 ciclos con esquema TAC con soporte de factores estimulantes de colonias y antibioterapia profiláctica.

Se administró de forma oral 8 mg de dexametasona la noche previa tras la cena y la mañana del tratamiento tras el desayuno. Posteriormente, la paciente acude a Hospital de Día donde se le canalizó una vía periférica en caso de no ser portadoras de portacath. Previa a la administración de la quimioterapia se administraron 125 mg de aprepitant oral, 1 ampolla ev de granisetron de 1 mg, 8 mg ev de dexametasona y 1 ampolla ev de omeprazol. Tras esto, se inició el docetaxel que se administró a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión ev de 60 minutos diluido en 250 cc de solución salina al 0.9 %. Una vez finalizado se mantuvo la vía durante 30 minutos con suero fisiológico. Tras esto se administraron 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida en 250 cc de solución salina al 0.9 % en un periodo de tiempo de 30 minutos y finalmente la paciente recibió 50 mg/m<sup>2</sup> de adriamicina en bolo.

Todas las pacientes recibieron medicación ambulatoria posterior con granisetron 3 mg al día durante 2 días, 20 mg diarios de omeprazol durante 5 días, 8 mg de dexametasona a tomar cada 12 horas hasta un total de 3 dosis y 2 dosis de 80 mg de aprepitant para las siguientes 48 horas. Además, si la paciente presentaba náuseas, se le asoció tietilperazina a dosis de 6.5 mg por vía rectal.

En todos los casos se asoció 1 vial de pegfilgrastim sc a las 24 horas de la quimioterapia y 500 mg de ciprofloxacino oral durante los días 5 y 12 de ciclo como profilaxis de la neutropenia febril.

Al 8º día de haber recibido el primer ciclo de tratamiento, se realizó una segunda determinación del SUV por PET. Independientemente del resultado de esta segunda determinación, estaba previsto que todas las pacientes continuaran con el tratamiento hasta completar los 6 ciclos previstos. Estaba prevista la suspensión de la quimioterapia en aquellos casos en los que se

observase una toxicidad excesiva o se objetivase una progresión clínica de la enfermedad por parte del investigador.

Previo a la administración de los siguientes ciclos de tratamiento, todas las pacientes fueron visitadas en consulta donde se evaluó la evolución del tumor por exploración física. Previa a cada visita, todas las pacientes debían realizarse una analítica completa con estudio hematológico y de función hepática. En caso de sospecha de progresión de la enfermedad o ausencia de respuesta clínica estaba prevista la realización de estudios radiológicos para confirmar este supuesto. Todas las pacientes fueron evaluadas radiológicamente y por exploración previa a la cirugía.

La cirugía se llevó a cabo entre los días 25 y 30 después de haber finalizado el último ciclo de tratamiento. Todas las pacientes fueron tratadas con cirugía del primario mamario, mastectomía o cirugía conservadora, en función de la indicación y en caso de la segunda siempre y cuando la paciente lo aceptase.

## 5.8 Evaluación anatomopatológica

El estudio histopatológico se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica de cada uno de los centros participantes. La valoración de respuesta y enfermedad residual se llevó a cabo siguiendo los criterios de Miller & Payne.

Clasificación de respuesta local de Miller & Payne <sup>(385)</sup>

RESPUESTA LOCAL	
GRADO 1	Ausencia de cambios histológicos atribuibles a quimioterapia
GRADO 2	Reducción discreta de la densidad tumoral, siendo esta < 30 %
GRADO 3	Reducción del componente infiltrante del tumor entre un 30 y un 90 %
GRADO 4	Marcada disminución del componente infiltrante del tumor persistiendo únicamente pequeños grupos celulares o células dispersas (reducción >90 %)
GRADO 5	Ausencia de células tumorales invasivas

## Clasificación de respuesta ganglionar de Miller & Payne

RESPUESTA GANGLIONAR	
TIPO A	Ganglios linfáticos negativos sin cambios atribuibles a quimioterapia
TIPO B	Ganglios positivos, sin cambios atribuibles a quimioterapia
TIPO C	Ganglios positivos, con evidencia de respuesta parcial
TIPO D	Ausencia de tumor a nivel ganglionar con signos de respuesta al tratamiento

## Clasificación patológica del cáncer de mama según AJCC <sup>(178)</sup>

pTx	El tamaño tumoral no puede ser determinado.
pT0	Sin evidencia de tumor primario
pTis	Carcinoma in situ.
pT1	Tumor con diámetro mayor $\leq$ 20 mm <ul style="list-style-type: none"> <li>. T1mi: Tumor invasivo <math>\leq</math> 1 mm</li> <li>. T1a: Tumor invasivo <math>&gt;</math> 1 mm pero <math>\leq</math> 5 mm</li> <li>. T1b: Tumor invasivo <math>&gt;</math> 5 mm pero <math>\leq</math> 1 cm</li> <li>. T1c: Tumor invasivo <math>&gt;</math> 1 cm pero <math>\leq</math> 2 cm</li> </ul>
pT2	Tumor invasivo $>$ 2 cm pero $\leq$ 5 cm
pT3	Tumor invasivo $>$ 5 cm

pT4	<p>Cualquier tumor con invasión directa a pared torácica y/o piel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. T4a: Tumor con afectación de pared torácica</li> <li>. T4b: Tumor con edema, ulceración o presencia de nódulos satélites homolaterales</li> <li>. T4c: T4a + T4b</li> <li>. T4d: Carcinoma inflamatorio de mama</li> </ul>
pNx	no se pueden evaluar los ganglios axilares
pN0	<p>No afectación ganglionar axilar. Se considera N0 la presencia de células tumorales aisladas (ITC). Se clasifican como ITC aquellos acúmulos de células &lt;0.2 mm o células aisladas o un cluster de &lt; 200 células</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. pN0(i-): Ausencia de afectación ganglionar tanto por H/E como por IHQ.</li> <li>. pN0(i+): presencia de células malignas en acúmulos &lt; 0.2 mm detectadas por H/E o IHQ.</li> </ul>
pN1	<p>micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios axilares y/o metástasis en mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela pero no clinicamente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. pN1mi: metástasis ganglionares axilares &gt;0.2 mm y ≤ 2mm.</li> <li>. pN1a: metástasis en 1-3 ganglios axilares siendo al menos 1 de ella &gt; 2 mm.</li> <li>. pN1b: metástasis ganglionares en mamaria interna detectadas por biopsia selectiva del ganglio centinela</li> <li>. pN1c: Metástasis en 1-3 ganglios axilares asociado a la presencia de metástasis en mamaria interna detectadas por biopsia selectiva del ganglio centinela</li> </ul>
pN2	<p>Metástasis entre 4-9 ganglios axilares o presencia de afectación mamaria interna detectada clínicamente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. pN2a: metástasis en 4-9 ganglios axilares.</li> <li>. pN2b: metástasis en mamaria interna clínica en ausencia de metástasis ganglionares axilares.</li> </ul>

pN3	<p>Metástasis <math>\geq 10</math> ganglios axilares, o presencia de ganglios infraclaviculares o ganglios clínicamente positivos en mamaria interna asociados a ganglios axilares positivos; <math>&gt;3</math> ganglios axilares con afectación micro o macrometastásica en mamaria interna por ganglio centinela; o ganglios supraclaviculares.</p> <p>.pN3a: afectación de <math>\geq 10</math> ganglios axilares o afectación infraclavicular.</p> <p>.pN3b: metástasis ganglionares en mamaria interna clínicamente positivas asociadas a afectación ganglionar axilar o <math>&gt;3</math> ganglios axilares asociados a metástasis en mamaria interna detectadas por ganglio centinela.</p> <p>.pN3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares.</p>
-----	---

## 5.9 Radioterapia adyuvante

Las pacientes tratadas con cirugía conservadora o aquellas sometidas a mastectomía con tumores al diagnóstico  $\geq 5$  cm recibieron tratamiento con radioterapia. Las pacientes con afectación axilar  $\geq 4$  ganglios en la linfadenectomía o aquellas con N2 clínico al diagnóstico fueron tratadas también con radioterapia sobre todos los territorios ganglionares.

## 5.10 Hormonoterapia adyuvante

Se administró terapia endocrina adyuvante en aquellas pacientes con sobreexpresión de receptores de estrógeno y/o progesterona. Las pacientes premenopausicas recibieron Tamoxifeno 20 mg/día y las postmenopausicas un inhibidor de la aromatasa (Anastrozol 1 mg/d, Letrozol 2.5 mg/d o Exemestano 25 mg/d) en base a las guías de práctica clínica habituales.

## 5.11 Terapia anti-Her2

En los dos casos incluidos con sobreexpresión de Her-2, se administró Trastuzumab 6 mg/kg (8 mg/kg en la primera administración) trisemanal hasta completar 52 semanas de tratamiento.

## 5.12 Protocolo de seguimiento

Las pacientes siguieron controles en nuestras consultas externas cada 3 meses durante los 2 primeros años, de forma semestral del 3º al 5º año y de forma anual tras los 5 años. En todas las visitas se llevó a cabo exploración física y analítica completa con hemograma, función hepática, renal, fosfatasa alcalina y marcadores tumorales CA15.3 y CEA. Todas las pacientes contaron con estudio mamario, radiografía de tórax y ecografía abdominopélvica con periodicidad anual durante los primeros 5 años. Tras este periodo de seguimiento, el estudio consistió en analítica, mamografía y exploración física anual. En aquellos casos con sospecha de recaída se completó el estudio con otras técnicas diagnósticas a criterio del equipo investigador.

## 6. TÉCNICAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS EN EL ANÁLISIS DE LOS DATOS (386-389)

Se ha realizado un estudio prospectivo con un total de 42 pacientes con cáncer de mama.

El análisis estadístico se ha dividido en dos partes fundamentalmente:

### 6.1 Análisis descriptivo

Las variables en estudio se han descrito utilizando medidas descriptivas tales como frecuencias, porcentajes, mínimos, máximos, medianas, medias y gráficos (histogramas y de sectores).

## 6.2 Análisis inferencial

### 6.2.1 Análisis bivariante

Se han realizado una serie de cruces de diferentes variables para ver si existe algún tipo de relación entre ellas. Los diferentes cruces han sido:

- . Relación entre  $\Delta\text{SUV} \geq 45\%$  con el fenotipo tumoral y la presencia de respuesta completa patológica.
- . Porcentaje de reducción del SUV y su relación con la presencia de respuesta completa patológica, fenotipo tumoral y las diferentes agrupaciones de la clasificación de Miller & Payne.
- . Relación entre SUV Inicial y SUV Post-tratamiento con la respuesta completa patológica.
- . Relación entre reducción del SUV ganglionar y la respuesta ganglionar según criterios de Miller & Payne.
- . Relación entre SUV ganglionar pre y postQT con el número de ganglios afectados categorizando la variable de dos maneras (0, 1-3, 4-9, >9) y (0, Resto).
- . Relación entre SUV inicial con fenotipo tumoral, Grado nuclear, Receptor de estrógeno (0=Negativo, 1-3=positivo), Receptor de progesterona (0=Negativo, 1-3=positivo) y KI-67 (<15, 15-30, >30).
- . Relación entre la reducción del SUV y el Grado nuclear, Receptor de estrógeno (0=Negativo, 1-3=positivo), Receptor de progesterona (0=Negativo, 1-3=positivo) y KI-67 (<15, 15-30, >30).
- . Relación entre Grado nuclear, Receptor de estrógeno (0=Negativo, 1-3=positivo), Receptor de progesterona (0=Negativo, 1-3=positivo) y KI-67 (<15, 15-30, >30) con la presencia de respuesta completa.

. Relación entre el fenotipo, Grado nuclear, Receptor de estrógeno (0=Negativo, 1-3=positivo), Receptor de progesterona (0=Negativo, 1-3=positivo) y KI-67 (<15, 15-30, >30) con las diferentes categorías de respuesta (respondedoras y ausencia de respuesta).

Para las variables que toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student para muestras independientes ó el Análisis de varianza, si se cumplen las hipótesis necesarias, sino se han utilizado las técnicas no paramétricas de la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis, dependiendo del número de categorías de la variable en estudio. En aquellos casos en donde el ANOVA o el test de Kruskal-Wallis fue significativo, se han realizado las comparaciones múltiples entre los grupos para ver cuales de ellos son significativamente diferentes entre sí.

Para las variables en estudio que toman valores cualitativos se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario.

El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

Se ha realizado un análisis bivalente para estudiar la correlación entre las variables tamaño clínico y tamaño post-cirugía; tamaño medido por RMN postQT y tamaño post-cirugía, como dichas variables toman valores cuantitativos, se utilizará el coeficiente de correlación de Spearman, que nos medirá el grado de asociación entre las variables. Este coeficiente oscila entre -1 y 1. Un valor próximo a 1 indica una fuerte relación positiva entre ambas variables, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores altos en la otra variable. Un valor próximo a -1 indica una fuerte relación negativa entre ambas variables, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores bajos en la otra variable. Un valor próximo a 0 nos indica que no existe relación entre las dos variables. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

. Curvas ROC: Se han realizado las curvas roc, para ver cual es el mejor punto de corte de Reducción del SUV a la hora de clasificar a los pacientes, como Respuesta completa y Ausencia de respuesta.

. Sensibilidad y especificidad: Se han calculado la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, Likelihood Ratio (LR+, LR -) e índice de Youden para cada una de las pruebas (Exploración, RMN, ECO-PAAF y PET) para ver cual nos discrimina mejor a la hora de clasificar a los individuos, para el evento afectación ganglionar.

### 6.2.2 Análisis multivariante

#### - Análisis de Supervivencia

Se han realizado 2 análisis de supervivencia, para los eventos:

.Tiempo hasta recaída (variables en estudio: Respuesta completa, Reducción SUV45, Buenas respondedoras, Ausencia de respuesta).

.Tiempo hasta la muerte (variables en estudio: Respuesta completa, Reducción SUV45, Buenas respondedoras, Ausencia de respuesta).

El objetivo del siguiente análisis es determinar qué variables influyen o modifican el riesgo de tener dos eventos, Recaída y Muerte, en pacientes que han presentado cáncer de mama, considerando el tiempo transcurrido en meses hasta recaída o el tiempo hasta la muerte, hasta que se terminó el tiempo de seguimiento sin haberse producido el evento, o se dejó de tener información acerca del paciente (casos censurados).

Para ello se ha utilizado un conjunto de técnicas estadísticas denominadas “Análisis de Supervivencia”, estas técnicas son de tipo no paramétrico, ya que únicamente se pretende contrastar cómo se modifica el riesgo de fallo por efecto de variables externas, y no se dispone de información acerca de la distribución que sigue dicho riesgo, en todo caso y de forma intuitiva se examinarán los gráficos (función de supervivencia y función de riesgo acumulado estimados) que proporcionarán una idea aproximada de cómo

evoluciona el riesgo en función del tiempo transcurrido desde que se inició el seguimiento.

. Kaplan-Meier: Se ha procedido a analizar de una forma puramente descriptiva la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado (estimador producto límite de Kaplan-Meier), contrastando sí la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores. Para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, haciendo el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) por parejas de grupos para variables cualitativas, y el de tendencia lineal para variables ordinales o continuas. Anteriormente se ha contrastado la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis exige que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se crucen, y que los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en los grupos sean líneas paralelas.

. Regresión de Cox : Se ha llevado a cabo regresión de Cox de riesgo proporcional para contrastar el efecto simultáneo, de las variables en estudio que resultan significativas en el análisis de Kaplan-Meier.

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1+B_2X_2+\dots+B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo  $h(t)$ , viene dada por una función de riesgo base  $h_0(t)$  (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ( $\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$ ) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Las estimaciones de los coeficientes son los valores de B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con  $\exp(B)$  que indica el ratio entre las funciones de riesgo de las personas que tienen la característica a aquellas que no la tienen (variables cualitativas) o el porcentaje

de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable (variables cuantitativas).

Se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo de regresión de Cox multivariante (incluyendo más de una covariable): método introducir, paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, paso a paso hacia atrás de razón de verosimilitud, paso a paso hacia delante manual y paso a paso hacia atrás manual. Finalmente se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante, por ser el que nos proporcionaba un mejor ajuste.

Anteriormente a la estimación del modelo se ha contrastado la hipótesis de riesgo proporcional que exige esta regresión. Esta hipótesis exige que el ratio entre los riesgos para dos casos debe ser constante a lo largo del tiempo.

. Regresión Logística: Se han llevado a cabo dos regresiones logísticas para evaluar el efecto de una serie de variables (cuantitativos o cualitativos en forma de variables dummy) sobre la presencia o ausencia de un suceso. En este caso se ha utilizado para evaluar el efecto de una serie de variables (Respuesta completa, Reducción SUV45, Buenas respondedoras, Ausencia de respuesta, considerados conjuntamente) sobre el hecho de presentar recaída y muerte.

El objetivo de esta técnica es el de predecir el resultado que un cierto suceso ocurra o no en función de un conjunto de covariantes (v. independientes). No se realiza exactamente una previsión sino que lo que se calcula es la probabilidad de ocurrencia que tiene dicho suceso. El modelo de regresión logística estima la probabilidad de que suceda un evento dados los valores de algunas características en el individuo:

$$P(\text{Ocurra el suceso}) = \frac{e^Z}{1 + e^Z} = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

donde  $Z = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_p \cdot X_p$

También se ha utilizado la regresión logística, no tanto para estimar la probabilidad de ocurrencia de un suceso, sino por su habilidad para estimar la

ventaja relativa (odds-ratio) de que ocurra el suceso a que no ocurra dadas determinadas condiciones. Para reconocer las variables con influencia significativa se ha utilizado un método de selección paso-a-paso hacia delante. El criterio de selección se basa en el score statistic a un nivel de significación de 0,05. Por otro lado, el criterio de eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (likelihood ratio) basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial, exigiendo un nivel de significación superior a 0,10 para salir.

El software utilizado para la realización de este estudio, ha sido:

- PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.).

## 7. FINANCIACIÓN

El coste de los 18FDG-PET ha sido cubierto con la dotación económica de una beca FIS concedida por el Instituto Carlos III. Proyecto FIS PI06/1626.

## **IV.RESULTADOS**

## **1.ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

## **1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS**

### 1.1.1 TIEMPO DE SEGUIMIENTO

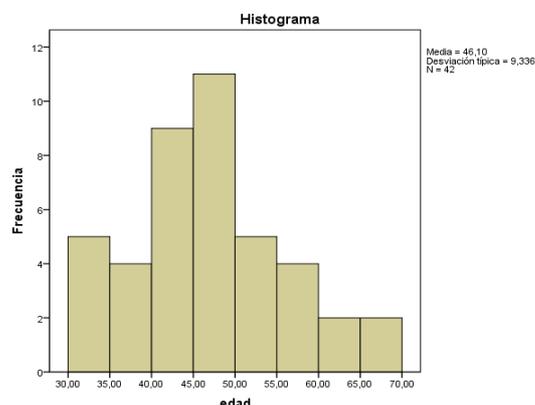
	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Tiempo Seguimiento (meses)</b>	42	3	80	53,05	48,00	16,32

La mediana de seguimiento de las 42 pacientes de nuestro estudio en el momento del análisis de los datos en junio de 2014 fue de 53 meses.

### 1.1.2 EDAD

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Edad</b>	42	30,0	66,0	46,00	46,10	9,34

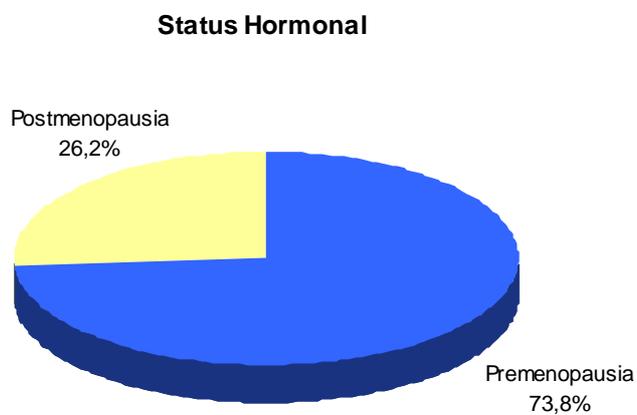
La mediana de edad de las pacientes incluidas en el estudio fue de 46 años con un rango entre 30 y 65 años. El 47.6 % de las pacientes se encontraban en el rango de edad que comprenden los 40 y 50 años. Se muestran en la siguiente tabla las frecuencias observadas.



### 1.1.3 ESTADO HORMONAL DE LAS PACIENTES

	Status Hormonal	
	Frecuencia	%
Premenopausia	31	73,8
Postmenopausia	11	26,2
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

La proporción de pacientes premenopausicas al diagnóstico incluidas en el estudio fue claramente mayor que la de postmenopausicas, con una ratio aproximada de 3:1.

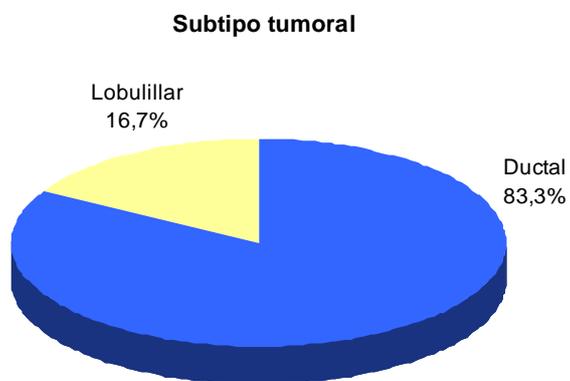


## **1.2 CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR**

## 1.2.1 SUBTIPO HISTOLÓGICO

Subtipo histológico		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Ductal	35	83,3
Lobulillar	7	16,7
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

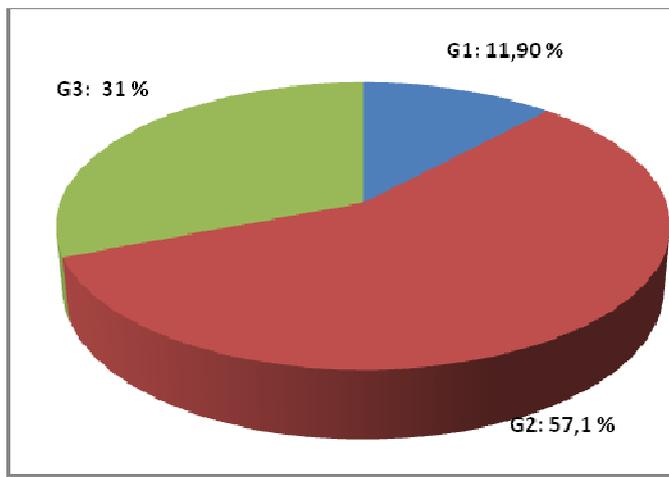
El 83,3 % de los tumores fueron ductales infiltrantes y el 16.7 % fueron carcinomas lobulillares. No se incluyeron tumores de otros subtipos histológicos menos frecuentes.



## 1.2.2 GRADO NUCLEAR

	Grado nuclear	
	Frecuencia	%
G1	5	11,9
G2	24	57,1
G3	13	31
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

La mayor parte de los tumores presentaron un grado nuclear intermedio. Tan sólo un 11,9 % de las pacientes presentaron tumores bien diferenciados.



### 1.2.3 RECEPTOR DE ESTRÓGENO

Receptor de estrógeno		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
positivo	29	69
negativo	13	31
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

El 69 % de los tumores presentaban expresión de receptor de estrógeno, siendo su positividad moderada o intensa en el 61,9 %.

Receptor de estrógeno según intensidad		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
-	13	31
+	3	7,1
++	10	23,8
+++	16	38,1
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

## 1.2.4 RECEPTOR DE PROGESTERONA

Receptor de progesterona		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>positivo</b>	26	61,9
<b>negativo</b>	16	38,1
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Receptor de progesterona según intensidad		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>-</b>	16	38,1
<b>+</b>	10	23,8
<b>++</b>	7	16,7
<b>+++</b>	9	21,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Un 61,9 % de las pacientes presentaron expresión del receptor de progesterona, siendo ésta moderada o intensa en tan sólo el 38,1 % de los casos.

## 1.2.5 RECEPTOR DE ESTRÓGENO Y/O PROGESTERONA

Receptor de estrógeno y progesterona		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>+/+</b>	27	64.28 %
<b>+/-</b>	2	4.76 %
<b>-/+</b>	0	0 %
<b>-/-</b>	13	30.96 %
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

La mayoría de las pacientes presentaron positividad para ambos receptores hormonales (64.28 %). Tan sólo en 2 casos (4.76 %) se observó positividad para el receptor de estrógeno y negatividad para el de progesterona. Sin embargo, la situación contraria no se dio. Por último, 13 pacientes (30.96 %) presentaron ausencia de expresión para ambos receptores (11 tumores triple negativo y los 2 tumores con sobreexpresión de Her-2).

## 1.2.6 HER-2

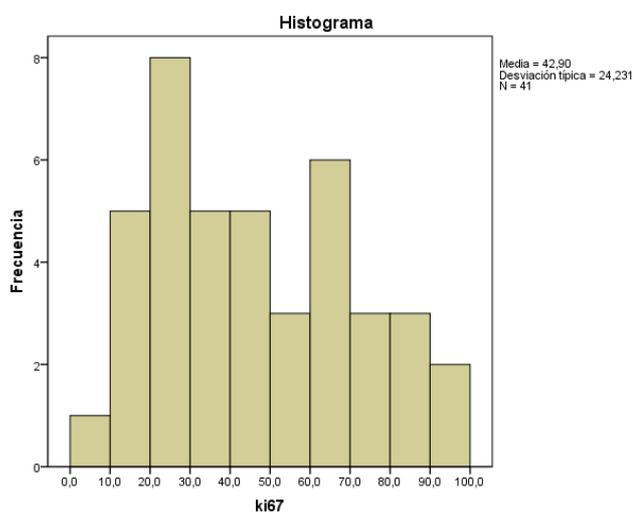
Her-2		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
positivo	2	4,8
negativo	40	95,2
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Tan sólo se incluyeron 2 casos de tumores Her-2 +. Dado que el esquema de tratamiento planificado no incluía terapia antiHer-2 en la inducción, se decidió restringir la participación a estas pacientes. En ambos casos, Trastuzumab se administró de forma adyuvante.

## 1.2.7 KI-67

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Ki67</b>	41	5,0	95,0	40,00	42,90	24,23

Hasta un 56.1 % de los tumores presentaban un ki-67 elevado (>30 %) según los criterios del consenso de Sant Gallen. En el siguiente histograma se observan las frecuencias observadas.



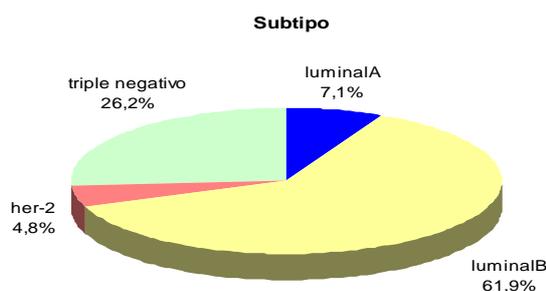
<b>Ki-67</b>		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>≤14 %</b>	3	7.3 %
<b>14-30 %</b>	15	36.5 %
<b>&gt;30 %</b>	23	56.2 %
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>

## 1.2.8 CLASIFICACIÓN FENOTÍPICA

	Subtipo	
	Frecuencia	%
luminalA	3	7,1
luminalB	26	61,9
her-2	2	4,8
triple negativo	11	26,2
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Se agruparon los tumores siguiendo la clasificación fenotípica actual. Se consideraron tumores luminal A aquellos que presentaron positividad para receptor de estrógeno y progesterona, ausencia de expresión de Her-2 y un  $ki-67 \leq 14\%$ . Luminal B fueron aquellos con expresión de receptor de estrógeno y no de progesterona o aquellos con positividad para ambos con un  $ki-67 > 14\%$ . Los tumores triple negativo fueron aquellos con ausencia de expresión de RE, RP y Her-2. Por último, se consideraron Her-2 aquellos tumores con ausencia de expresión de receptores hormonales y positividad para Her-2.

La mayor proporción de pacientes se clasificó como tumores luminal B (61.9 %). Como se ha comentado anteriormente, se restringió la participación de las pacientes con expresión de Her-2 tras la inclusión de 2 casos. Un 26,2 % de las pacientes fueron tumores triple negativo (no necesariamente basal-like).



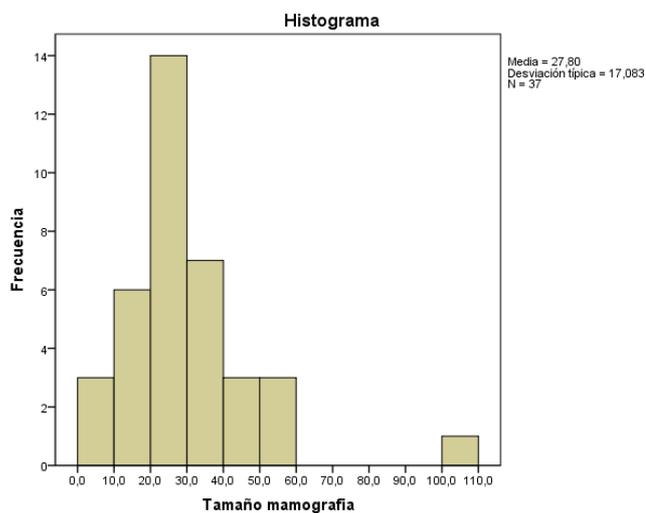
### **1.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y DE EXTENSIÓN DEL TUMOR PRIMARIO**

### 1.3.1 TAMAÑO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO: MAMOGRAFÍA

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Tamaño mamografía(mm)</b>	37	0,0	100,0	25,00	27,80	17,08

Se pudo evaluar el tamaño tumoral por mamografía en 37 de las 42 pacientes incluidas en el estudio. En 3 de estos casos, se trataba de lesiones mal definidas o agrupaciones de microcalcificaciones. En estos, el tumor primario fue evaluable por RMN. Tan solo en un caso no se cuenta con RMN previa a la QT. En el caso restante, la presentación clínica fue en forma de adenopatías sin primario mamario aparente que fue únicamente detectable por PET.

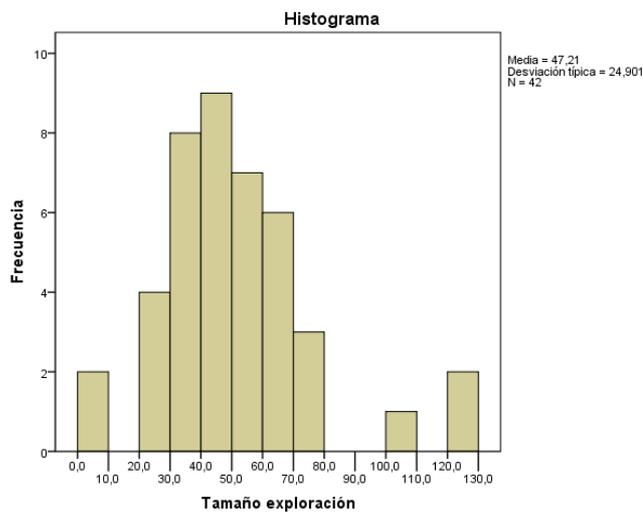
El tamaño medio del tumor fue de 27,80 mm. Se puede observar la distribución de tamaños en el siguiente histograma.



### 1.3.2 TAMAÑO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO: EXPLORACIÓN

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Tamaño exploración (mm)</b>	42	0,0	120,0	45,00	47,21	24,90

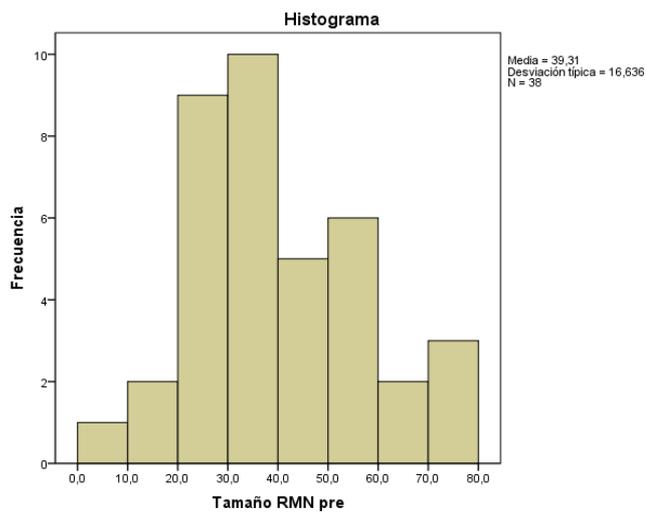
El tamaño medio del tumor evaluado por exploración clínica fue de 47,21 mm. Por norma general, este tamaño fue algo mayor que el mamográfico. Esto se debe a la dificultad existente para delimitar las lesiones del resto del tejido mamario, con tendencia a la sobreestimación. En el siguiente histograma se observa la distribución del tamaño clínico.



### 1.3.1 TAMAÑO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO: RMN

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Tamaño RMN pre(mm)</b>	38	6,0	79,0	35,60	39,31	16,64

En 38 pacientes contabamos con estudio RMN previo al inicio del tratamiento. El tamaño medio del tumor primario por esta técnica fue de 39,31 mm. En el siguiente histograma se observa la distribución del tamaño por RMN.

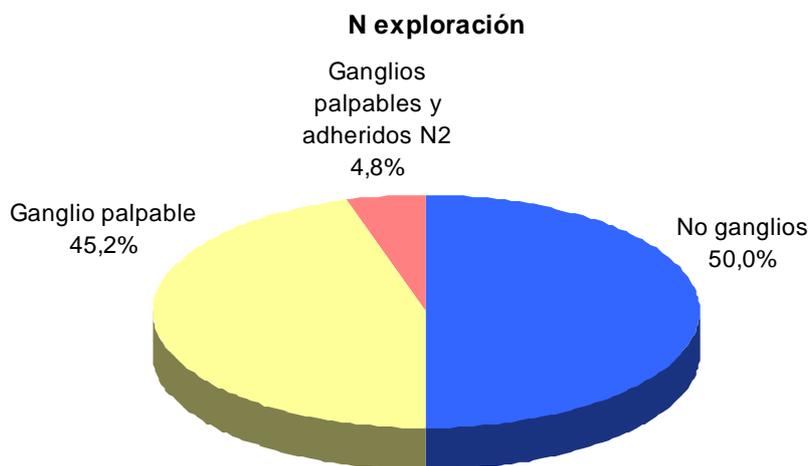


## **1.4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN AXILAR**

### 1.4.1 AFECTACIÓN GANGLIONAR AXILAR: EXPLORACIÓN

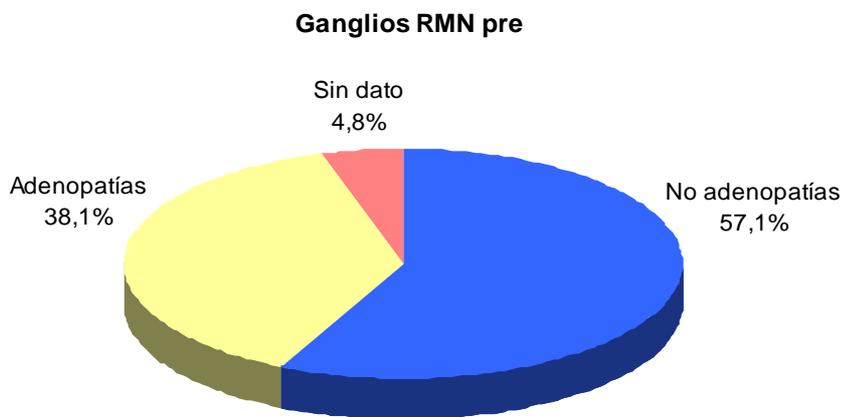
	N exploración	
	Frecuencia	%
No ganglios	21	50,0
Ganglio palpable	19	45,2
Ganglios palpables y adheridos N2	2	4,8
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Un 50 % de las pacientes fueron clasificadas como N0 por exploración física. En 2 de ellas se describieron ganglios adheridos a planos profundos (N2). En el siguiente gráfico se observa la proporción de cada uno de los grupos.



## 1.4.2 AFECTACIÓN GANGLIONAR AXILAR: RMN

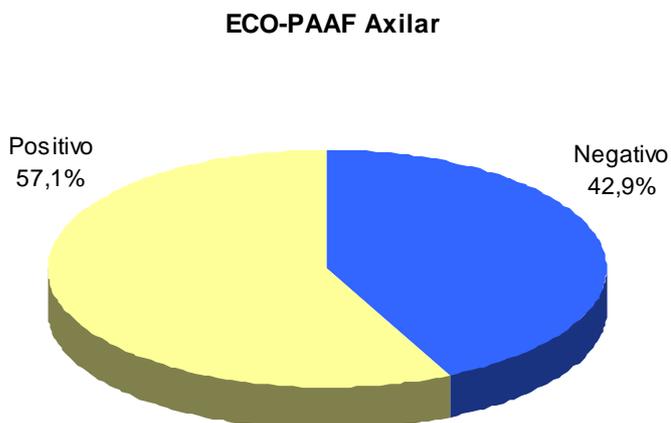
Ganglios RMN pre		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
No adenopatías	24	57,1
Adenopatías	16	38,1
No realizada RMN	2	4,8
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>



Disponemos de RMN al diagnóstico en 40 pacientes. 26 de ellas fueron clasificadas como N0, siendo un 60 % de la muestra.

### 1.4.3 AFECTACIÓN GANGLIONAR AXILAR: ECO-PAAF

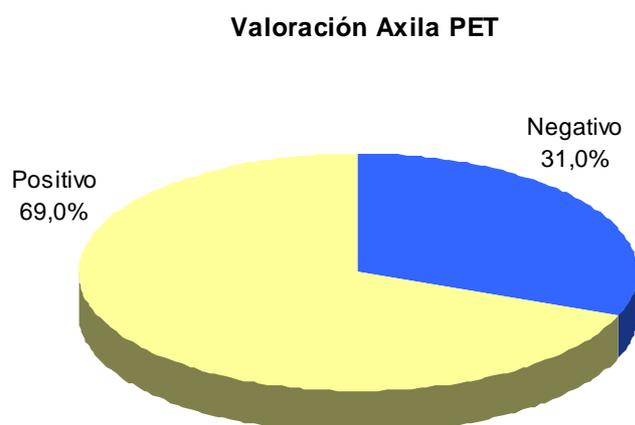
ECO-PAAF Axilar		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>Negativo</b>	18	42,9
<b>Positivo</b>	24	57,1
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>



Todas las pacientes contaban con una exploración axilar por ecografía. En caso de sospecha se realizó punción. Un 57,1 % de las pacientes fueron clasificadas como N+ según esta técnica.

#### 1.4.4 AFECTACIÓN GANGLIONAR AXILAR: PET

Valoración Axila PET		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>Negativo</b>	13	31,0
<b>Positivo</b>	29	69,0
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>



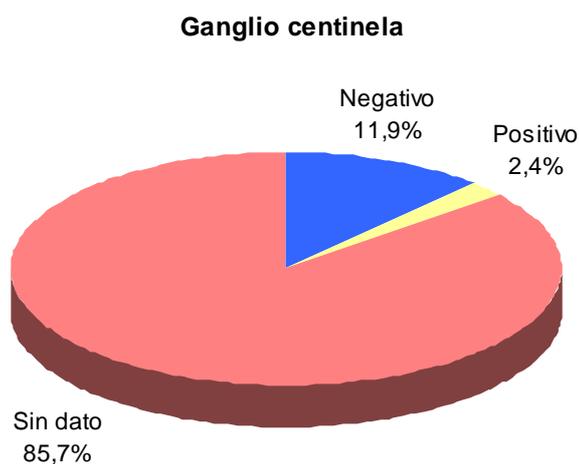
Un 69 % de los casos presentaron captación patológica en la PET a nivel de la axila, frente a un 31 % en los que la exploración fue negativa. A tener en cuenta que la PET fue realizada posterior a la práctica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en aquellos casos que fueron estadificados por este método. En los 6 casos, la PET fue negativa. De cara a la comparación de las diferentes técnicas de diagnóstico axilar, estos casos no son tenidos en cuenta al existir una manipulación previa del territorio ganglionar.

Valoración Axila PET (censurando los casos de BSGC)		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>Negativo</b>	7	19.44 %
<b>Positivo</b>	29	81.56 %
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

## 1.4.5 GANGLIO CENTINELA

Ganglios centinela		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>Negativo</b>	5	11,9
<b>Positivo</b>	1	2,4
<b>No realizado</b>	36	85,7
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

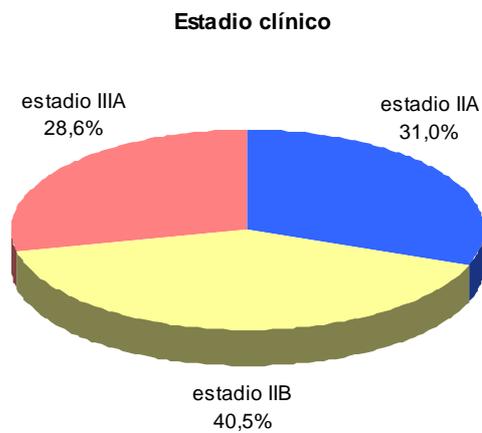
En aquellas pacientes con axila clínicamente negativa y tumores de tamaño clínico en torno a los 3 cm se plantó en comité de Patología mamaria la posibilidad de realización de biopsia selectiva del ganglio centinela. En el momento que se llevó a cabo el estudio, los criterios sobre la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela eran más restrictivos que en la actualidad. Un total de 6 pacientes fueron sometidas a dicho procedimiento. En 5 casos la BSGC fue negativa (83,3%), motivo por el que no se llevó a cabo linfadenectomía tras la quimioterapia.



## **1.5 ESTADIOS CLÍNICOS**

Estadio clínico		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>Estadio IIA</b>	13	31,0
<b>Estadio IIB</b>	17	40,5
<b>Estadio IIIA</b>	12	28,6
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

La distribución por estadios clínicos fue la siguiente: 31 % estadios IIA, 40.5 % estadios IIB y 28.6 % estadios IIIA. En el siguiente gráfico se observa la distribución según estadios clínicos.

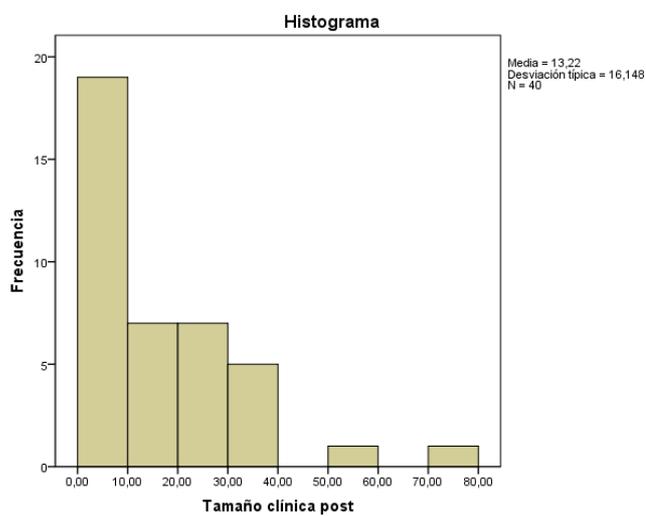


## **1.6 EVALUACIÓN DE RESPUESTA TRAS TERAPIA SISTÉMICA PRIMARIA**

## 1.6.1 TAMAÑO POSTQUIMIOTERAPIA: EXPLORACIÓN

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Tamaño clínica post</b>	40	0,0	70,0	10,00	13,22	16,15

El tamaño medio del tumor primario tras quimioterapia evaluado por exploración clínica fue de 13.22 mm. A destacar que 18 pacientes se encuentran en el rango de 0 y 10 mm de tamaño tras el tratamiento, de las cuales 14 mujeres no presentaban tumor a la exploración. En el siguiente histograma se presentan las frecuencias observadas.

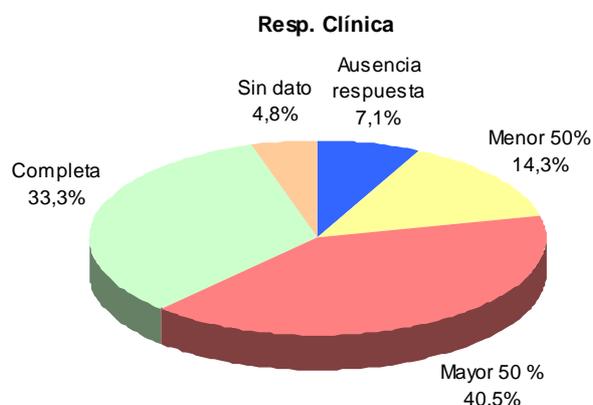


## 1.6.2 EVALUACIÓN DE RESPUESTA CLÍNICA: EXPLORACIÓN

Resp. Clínica		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Ausencia respuesta	3	7,1
Menor 50%	6	14,3
Mayor 50 %	17	40,5
Completa	14	33,3
Sin dato	2	4,8
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

En un 73.8 % de los casos se observó una respuesta completa (14 p ) o parcial mayor con reducción de tamaño de > 50 % con respecto al inicial (17 p). Sólo 3 casos (7.1 %) presentaron una ausencia de respuesta clínica tras los 6 ciclos. En 2 pacientes no disponemos de los datos de respuesta tras los 6 ciclos. En uno de los casos no se completó el tratamiento por progresión meníngea tras el primer ciclo. En el otro, no se dispone de esa información tras el 6º ciclo en la historia clínica.

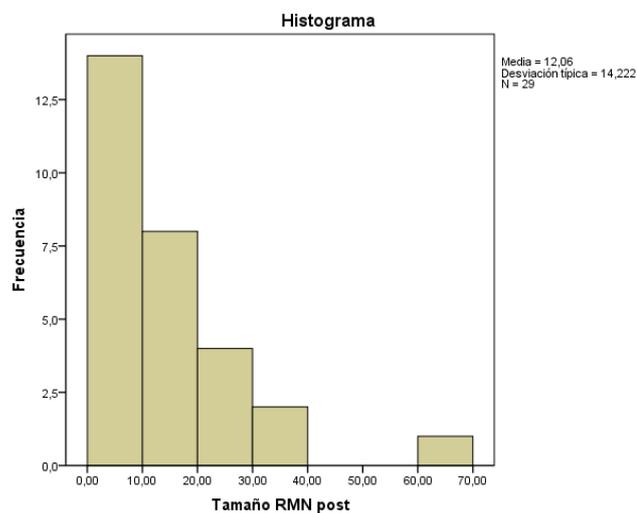
En el siguiente gráfico se observa la distribución según respuesta clínica por exploración física.



### 1.6.3 TAMAÑO POSTQT: RMN

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Tamaño RMN post</b>	29	0,0	60,0	10,00	12,06	14,22

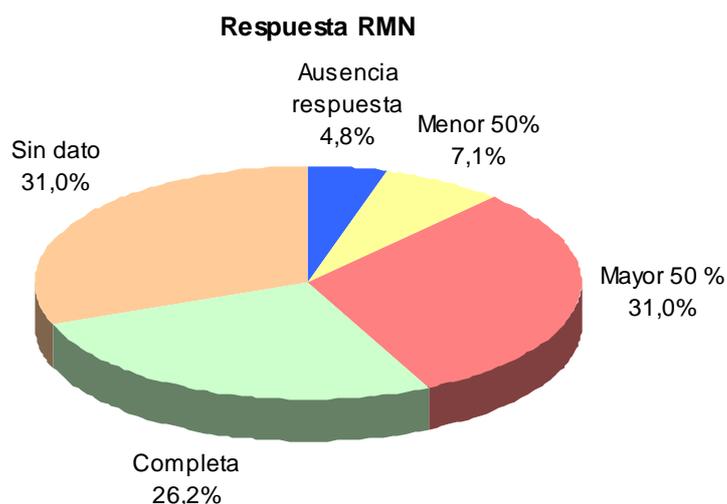
Tan sólo 29 de las 42 p (69%) fueron evaluadas por RMN tras la finalización del tratamiento QT. El tamaño medio del tumor fue de 12.06 mm. Esto supone una reducción de más de dos tercios con respecto a la inicial (media: 39.31 mm). En el siguiente histograma se observan las frecuencias observadas, destacando que prácticamente en la mitad de las pacientes el tumor se situaba entre los 0 y 10 mm.



## 1.6.4 EVALUACIÓN DE RESPUESTA POR RMN

Respuesta RMN		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Ausencia respuesta	2	4,8
Menor 50%	3	7,1
Mayor 50 %	13	31,0
Completa	11	26,2
Sin dato	13	31,0
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

La mayoría de las pacientes presentaron una buena respuesta evaluada por RMN. Tan sólo en 5 de los 29 (17.2 %) casos evaluados por RMN tras la QT no hubo respuesta o ésta fue escasa. En el siguiente diagrama se observan los porcentajes observados para cada grado de respuesta.



## **1.7 TIPO DE CIRUGÍA**

<b>Tipo cirugía</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Conservadora</b>	26	61,9
<b>Mastectomía</b>	15	35,7
<b>No cirugía</b>	1	2,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

La mayor parte de las pacientes se beneficiaron de una cirugía conservadora (61.9 %). Una paciente progresó a nivel sistémico tras el primer ciclo, no siendo subsidiaria de cirugía. En el siguiente gráfico se observa las proporciones de cada una de las cirugías.

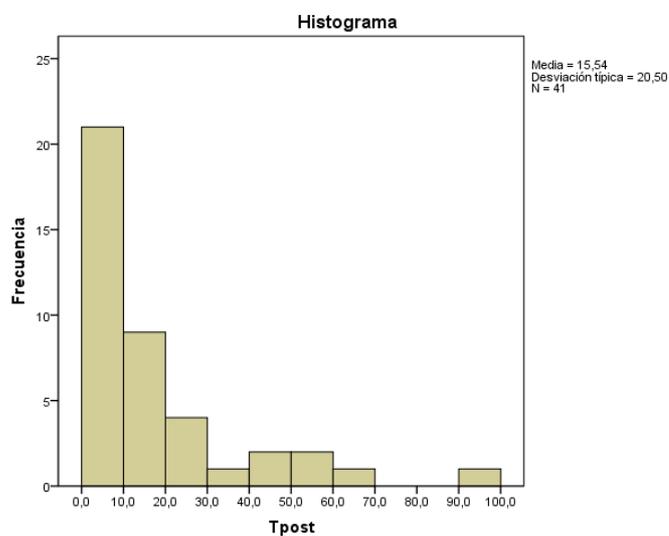


## **1.8 EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA**

## 1.8.1 TAMAÑO DEL TUMOR PRIMARIO POSTQUIMIOTERAPIA

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Tpost</b>	41	0,0	90,0	5,00	15,54	20,50

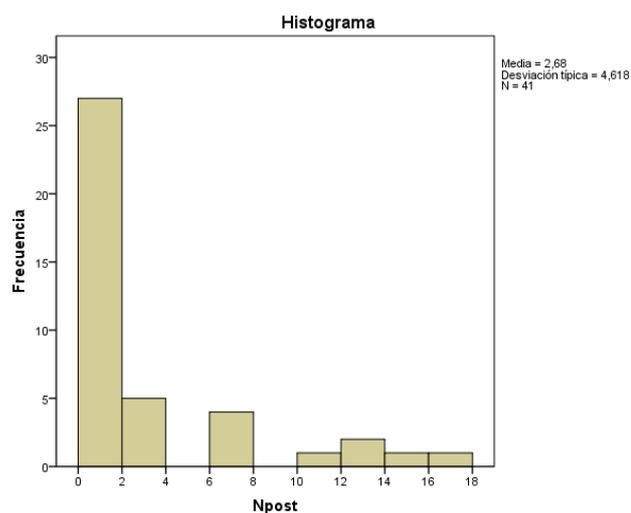
El tamaño medio de los 41 tumores de los que se cuenta con muestra de tejido tras la cirugía fue de 15.54 mm. En 11 casos, se objetivó la ausencia de tejido tumoral en el espécimen quirúrgico. Tan sólo en 4 casos se observaron tumores > 5 cm. En el siguiente histograma se muestran las frecuencias observadas.



## 1.8.2 NÚMERO DE GANGLIOS AFECTOS

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Npost</b>	41	0,0	17,0	0,00	2,68	4,62

La media de ganglios afectados fue de 2.68. En 27 de las 41 pacientes (65.8 %) no se detectó presencia de afectación axilar. De estas 27 mujeres, en 22 la axila fue negativa tras linfadenectomía y en 5 tras el ganglio centinela prequirioterapia. En 5 pacientes (12.2 %), la afectación axilar fue clasificada como pN3 (>9 ganglios afectados). La paciente con ganglio positivo por biopsia selectiva de ganglio centinela no presentó afectación ganglionar adicional tras la linfadenectomía. En el siguiente histograma se pueden observar las diferentes frecuencias.

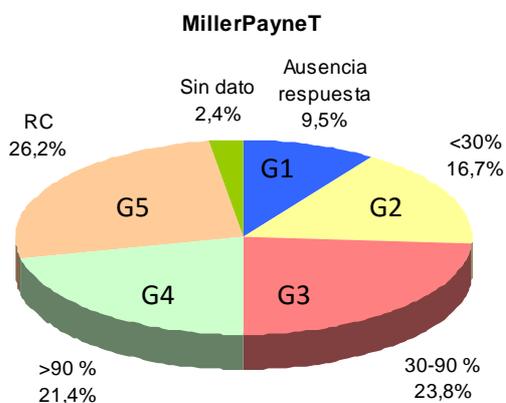


### 1.8.3 RESPUESTA PATOLÓGICA LOCAL: MILLER & PAYNE

MillerPayneT		
	Frecuencia	%
G1 Ausencia respuesta	4	9,5
G2 <30%	7	16,7
G3 30-90 %	10	23,8
G4 >90 %	9	21,4
G5 RC	11	26,2
No cirugía	1	2,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

La respuesta patológica fue evaluada por los criterios de Miller&Payne. De las 42 pacientes incluidas, se intervinieron 41 (97.6 %). 11 pacientes (26.2 %) obtuvieron una respuesta completa patológica a nivel local. Otras 9 pacientes (21.4 %) obtuvieron una respuesta superior al 90 % (G4). En el extremo opuesto, 4 pacientes (9.5 %) presentaron ausencia de signos de respuesta a la quimioterapia en la pieza quirúrgica.

En el siguiente diagrama podemos observar las frecuencias de cada uno de los grados de respuesta.



#### 1.8.4 RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA VS NO RCP

<b>MP Respuesta Completa</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>RCP</b>	11	26,2
<b>No RCP</b>	30	71,4
<b>Sin dato</b>	1	2,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

De cara al análisis de los siguientes objetivos, se ha agrupado a las pacientes en diferentes grupos según el grado de respuesta. En primer lugar se ha dividido a las pacientes en respuesta completa frente al resto. En el análisis de supervivencia libre de enfermedad y global se comparan ambos grupos como se podrá ver con posterioridad.

## 1.8.5 GRUPOS SEGÚN RESPUESTA LOCAL

	Respuesta patológica	
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>Malas respondedoras (G1-2)</b>	11	26,2
<b>Buenas respondedoras (G4-5)</b>	20	47,6
<b>Resto (G3)</b>	10	23,8
<b>No cirugía</b>	1	2,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

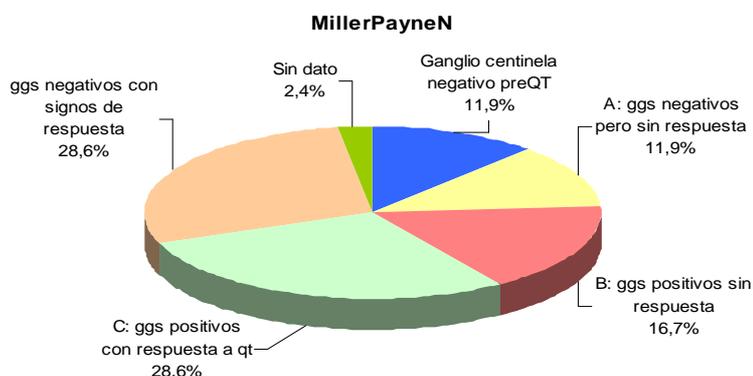
Por último, se ha dividido a las pacientes en buenas respondedoras a aquellas con una reducción de  $\geq 90$  % de la celularidad tumoral (G4 y G5 de Miller&Payne) y malas respondedoras a aquellas con  $<30$  % de disminución del tumor (G1 y G2 de M&P). Como se podrá ver con posterioridad, se realizó el análisis de SLE y SG comparativo entre respondedoras y no respondedoras. Se deja fuera de esta comparación a aquellas pacientes con una respuesta local G3 al considerarse un grupo de respuesta excesivamente heterogénea (reducción tumoral entre el 30 y el 90 %).

## 1.8.6 RESPUESTA GANGLIONAR: MILLER & PAYNE

MillerPayneN		
	Frecuencia	%
Ganglio centinela negativo preQT	5	11,9
A: ggs negativos pero sin respuesta a QT	5	11,9
B: ggs positivos sin respuesta a QT	7	16,7
C: ggs positivos con respuesta a QT	12	28,6
ggs negativos con signos de respuesta a QT	12	28,6
Sin datos	1	2,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

En 5 de las 6 pacientes a las que se les realizó biopsia selectiva del ganglio centinela el resultado fue negativo resultado negativo, motivo por el que se pudo obviar la linfadenectomía axilar. Se realizó linfadenectomía axilar en 36 pacientes siendo negativa en 17 de ellas (47.22 %). En 12 de las 17 linfadenectomías negativas (70.58 %) lo fueron gracias a la quimioterapia (grupo D de la clasificación de Miller&Payne).

En la siguiente gráfica se observan las proporciones observadas para cada grupo.

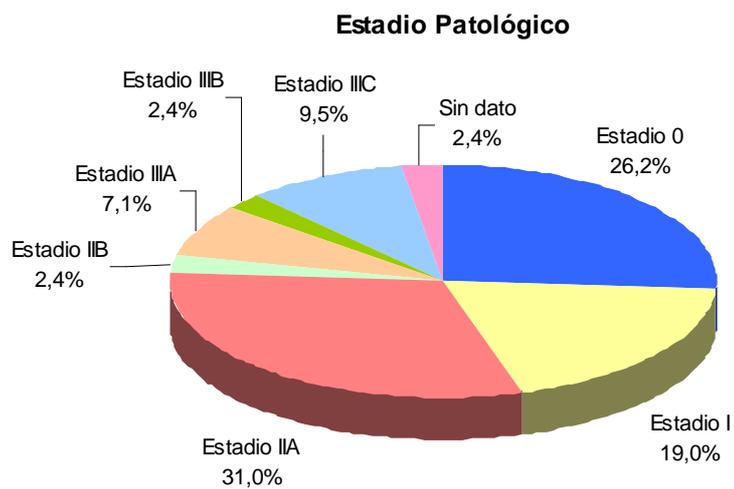


## 1.8.7 ESTADIO PATOLÓGICO

Estadio Patológico		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<b>Estadio 0</b>	11	26,2
<b>Estadio I</b>	8	19,0
<b>Estadio IIA</b>	13	31,0
<b>Estadio IIB</b>	1	2,4
<b>Estadio IIIA</b>	3	7,1
<b>Estadio IIIB</b>	1	2,4
<b>Estadio IIIC</b>	4	9,5
<b>No cirugía</b>	1	2,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

Del total de pacientes incluidas en nuestro estudio, 11 (26.2 %) fueron clasificadas como estadio 0. Todas las pacientes que presentaron respuesta completa a nivel de mama también la obtuvieron a nivel ganglionar. La mayor parte de las pacientes se clasificaron como tumores en estadio 0-IIA: 32p (66.2%). Solo 9 pacientes (21.4 %) fueron diagnosticadas de tumores estadio III tras la terapia sistémica primaria. Existió “downstaging” en 27 de las 42 pacientes (64.29 %). En 7 pacientes no hubo diferencias entre el estadio clínico y patológico (16.6 %). En 8 pacientes hubo migración a un estadio superior (19.05 %). Estos 8 casos se explican por 2 motivos: en una paciente hubo progresión sistémica durante el tratamiento, pasando a considerarse en ese momento un estadio IV. Las otras 7 pacientes fueron casos con afectación axilar clínica en la que tras la cirugía el número de ganglios afectados hizo que se consideraran estadios más avanzados. Esto es así independiente de la respuesta alcanzada, dado que la clasificación TNM clínica no tiene en cuenta el número de ganglios afectados. De hecho, en 2 de estas 7 pacientes se observaban estigmas de respuesta ganglionar según criterios de Miller & Payne.

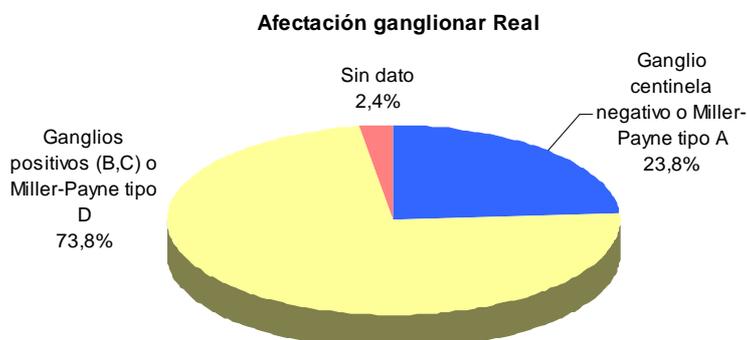
En el siguiente diagrama se observa la proporción de cada uno de los estadios patológicos.



### 1.8.8 VALORACIÓN DEL ESTATUS GANGLIONAR AXILAR AL DIAGNÓSTICO EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS PATOLÓGICOS

Afectación ganglionar Real		
	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
Ganglio centinela negativo o Miller-Payne tipo A	10	23,8
Ganglios positivos (B,C) o Miller-Payne tipo D	31	73,8
Sin dato	1	2,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

De las 42 pacientes, 31 (73.8 %) fueron consideradas como ganglios positivos reales al diagnóstico. El diagnóstico de certeza de la afectación axilar es anatomopatológico. Por ello consideramos que las pacientes que presentaban afectación axilar al diagnóstico eran aquellas con afectación axilar en la cirugía, o las que presentaron ganglios negativos pero con signos de respuesta a la quimioterapia. Este es el comparador que se utilizó para las diferentes técnicas (exploración física, RMN, eco axilar y PET) en el diagnóstico de la axila.



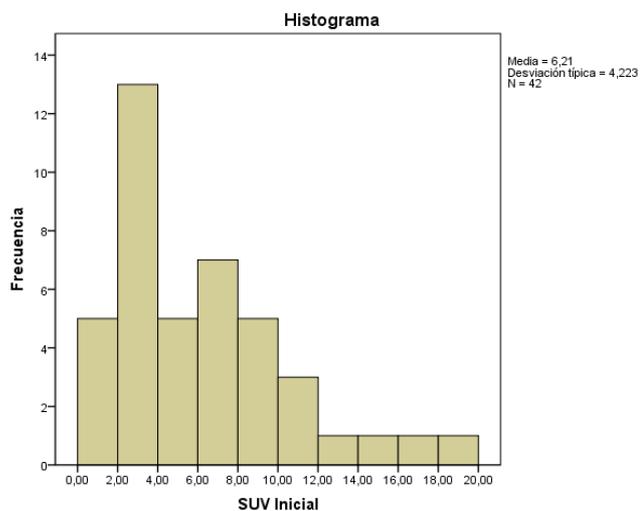
## **1.9 EVALUACIÓN POR PET**

## 1.9.1 SUV BASAL EN EL TUMOR PRIMARIO

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>SUV Inicial</b>	42	1,30	18,50	5,53	6,21	4,22

En todas las pacientes se llevó a cabo una evaluación por PET previa al primer ciclo de tratamiento. La médua del SUV observado fue de 6.21. El rango varió entre 1.3 y 18.50.

En el siguiente histograma se observa la distribución de frecuencias observadas.

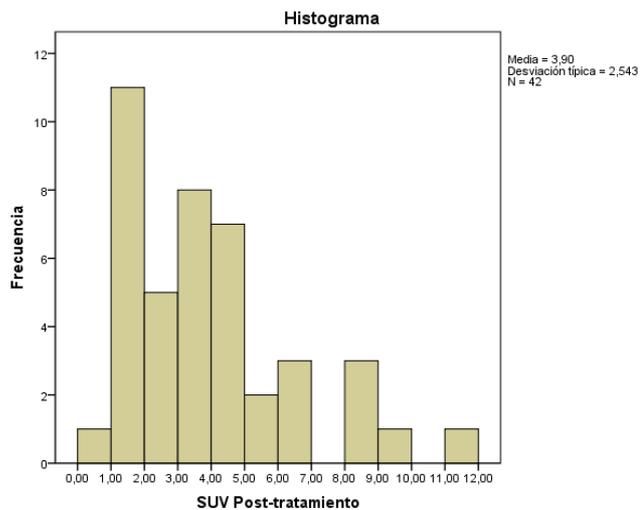


## 1.9.2 SUV EN EL TUMOR PRIMARIO: DÍA 8 DEL PRIMER CICLO

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>SUV Post-tratamiento</b>	42	0,84	11,40	3,30	3,90	2,54

Se repitió la evaluación por PET a los 8 días de administrarse el primer ciclo. En este caso el SUV medio fue de 3.9 con un rango entre 0.84 y 11.40.

Se muestra la distribución de frecuencias en el siguiente histograma.

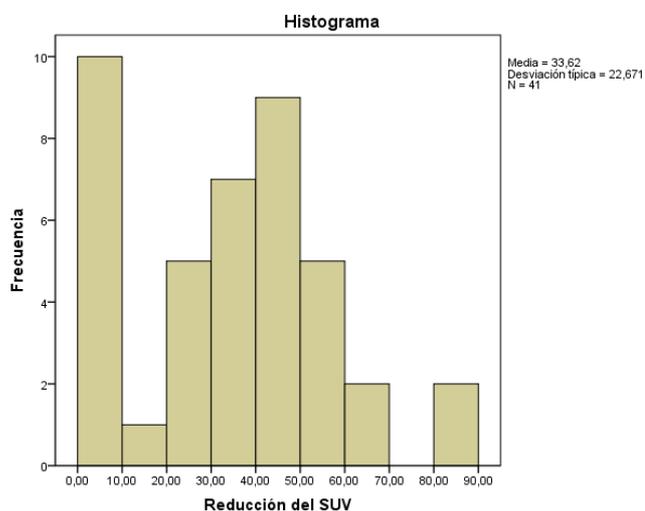


### 1.9.3 REDUCCIÓN DEL SUV TRAS EL PRIMER CICLO

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Reducción del SUV</b>	41	0,00	85,00	33,00	33,62	22,67

La media de reducción del SUV fue del 33.62 % con un rango que oscila entre 0 y 85 %. En un caso no fue valorable la reducción del SUV por problemas en la técnica. Se trataba de una paciente diabética tipo I que presentó un mal control de la glucemia desde la administración del primer ciclo de quimioterapia. El hecho de que las cifras de glucemia basal durante la realización del segundo PET fuesen mucho mayores que en el primero, hizo que los resultados no fuesen comparables.

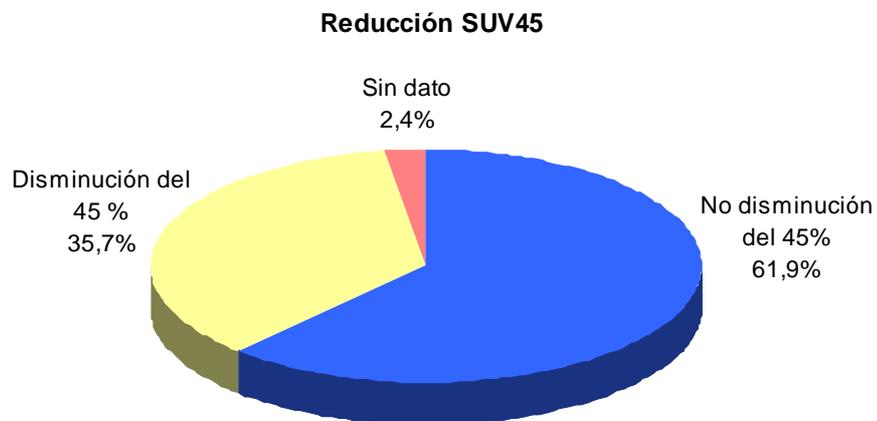
En el siguiente histograma se muestra la distribución de frecuencias observadas.



### 1.9.4 REDUCCIÓN DEL SUV $\geq$ 45 %

Reducción SUV $\geq$ 45%		
	Frecuencia	%
disminución <45%	26	61,9
Disminución $\geq$ 45 %	15	35,7
Sin dato	1	2,4
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

En 15 pacientes (35.7 %) se obtuvo una reducción por encima del punto de corte planificado en nuestro estudio.

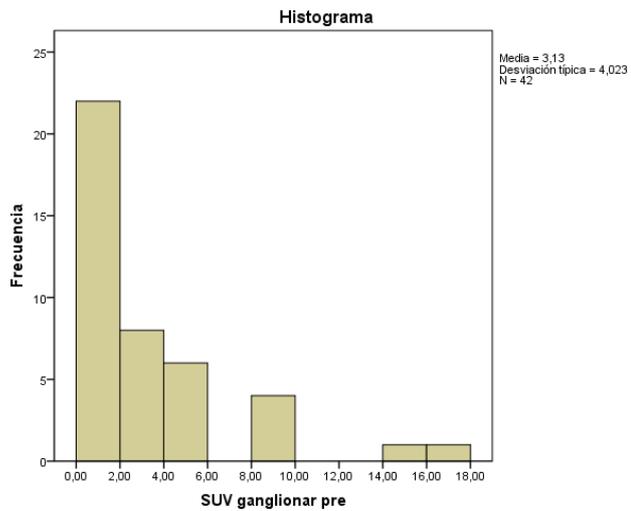


## 1.9.5 SUV GANGLIONAR AXILAR BASAL

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>SUV ganglionar pre</b>	42	0,00	16,60	1,71	3,13	4,02

La media del SUV axilar observado fue de 3.13 con un rango entre 0 y 16.60. En el 50 % de los casos, el SUV se situó por debajo de 2.

En el siguiente histograma se puede observar la frecuencia observada para cada rango de SUV.

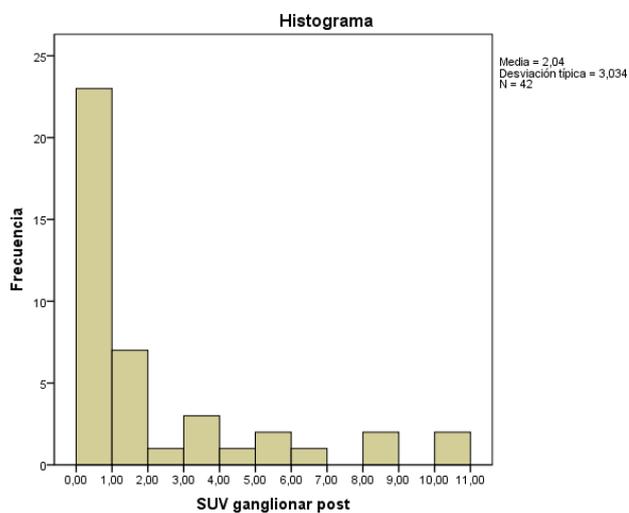


### 1.9.6 SUV GANGLIONAR AXILAR: DÍA 8 DEL PRIMER CICLO

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>SUV ganglionar post</b>	42	0,00	10,90	0,85	2,04	3,03

El SUV a nivel axilar obtenido el día + 8 del primer ciclo fue de 2.04. El rango osciló entre 0 y 10.90.

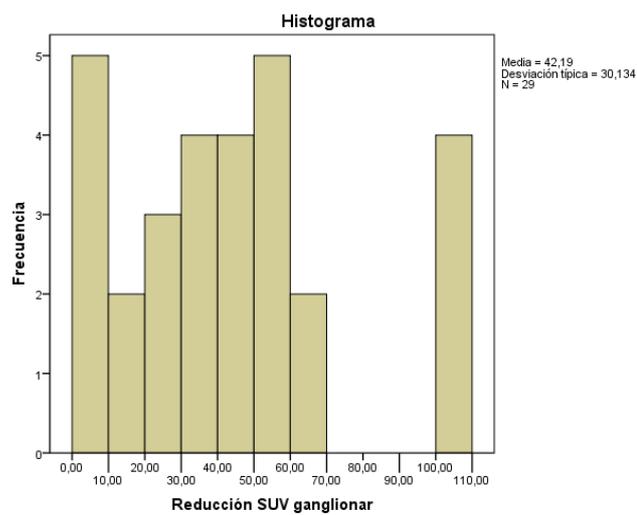
En el siguiente histograma se puede observar la frecuencia observada para cada rango.



## 1.9.7 REDUCCIÓN DEL SUV GANGLIONAR AXILAR TRAS EL PRIMER CICLO

	<i>Frecuencia</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típica</i>
<b>Reducción SUV ganglionar</b>	29	0,00	100,00	40,00	42,19	30,13

En 29 pacientes se pudo evaluar este parámetro, ya que fueron las que se consideraron N+ por PET. La media de la reducción del SUV fue del 42.19 % con un rango entre el 40 y el 100 %.



## **2. ANÁLISIS INFERENCIAL**

**2.1 OBJETIVO PRINCIPAL: REDUCCIÓN DEL SUV  $\geq 45$  % COMO PREDICTOR DE RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA**

En este apartado vamos a intentar ver si existen asociación entre Reducción SUV 45 con la variable Respuesta completa.

Como las variables en estudio toman valores cualitativos se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

Reducción SUV 45	Respuesta Completa Patológica						Significación Fisher
	RCP		No RCP		Total		
	n	%	n	%	n	%	
No disminución del 45%	3	30,0	23	76,7	26	65,0	0,018
Disminución del 45 %	7	70,0	7	23,3	14	35,0	
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>	

40 pacientes fueron evaluables para este objetivo, en 14 (35%) se apreció una reducción del SUV  $\geq$  45 % en el control del día +8 del primer ciclo con respecto al basal.

De las 11 pacientes con RCP, sólo 10 son evaluables para el objetivo principal. En el caso restante, el valor del SUV postQT no fue comparable con el inicial debido a la gran diferencia de cifras de glucemia que presentaba la paciente.

Un punto de corte del 45 % en la reducción del SUV fue capaz de identificar correctamente 7 de las 10 pacientes evaluables para el objetivo con RCP (70 %). El p-valor=0,018 ( $\leq$ 0,05) de la prueba exacta de Fisher muestra que existe asociación entre Reducción SUV  $\geq$  45 y la presencia de la Respuesta Completa medida por los criterios de Miller&Payne.

Tomando este punto de corte, la sensibilidad del 18FDG-PET fue del 70 %.

En 23 de las 30 pacientes que no obtuvieron una RCP se consiguió una correcta clasificación por la PET. Esto nos da una especificidad de la técnica en nuestro estudio del 76.7 %.

Tan sólo 7 de las 14 pacientes que presentaron una reducción del SUV  $\geq$  45 % presentaron realmente una RCP. El valor predictivo positivo fue del 50 %.

De las 26 pacientes que presentaron una reducción del SUV  $\leq 45$  %, 23 de ellas no presentaron una RCP. Esto hace que el valor predictivo negativo de la técnica sea de un 88.46 %.

Se ha procedido a analizar de forma separada a las pacientes en función del fenotipo tumoral (luminal y triple negativo). La intención es determinar si existe alguna población concreta donde la PET pueda predecir mejor la RCP.

### Tumores luminales A y B:

<i>Reducción SUV 45</i>	Respuesta Completa Patológica						Significación Fisher
	RCP		No RCP		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
No disminución del 45%	2	66,7	19	73,1	21	72,4	1,000
Disminución del 45 %	1	33,3	7	26,9	8	27,6	
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>100,0</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>	

Viendo el p-valor=1,000 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre Reducción SUV 45 y la Respuesta Completa Patológica en esta población.

### Tumores triple negativo:

Reducción SUV 45	Respuesta Completa Patologica						Significación Fisher
	RCP		No RCP		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
No disminución del 45%	1	16,7	3	100,0	4	44,4	0,048
Disminución del 45 %	5	83,3	0	0,0	5	55,6	
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100,0</b>	<b>3</b>	<b>100,0</b>	<b>9</b>	<b>100,0</b>	

De las 11 pacientes triple negativo, sólo 9 fueron evaluables para éste objetivo. Viendo el  $p$ -valor=0,048 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, existe asociación entre una  $\Delta\text{SUV} \geq 45\%$  y la RCP. En esta población, un 83.3 % de las pacientes que obtuvieron una RCP presentaron una reducción del SUV igual o superior al 45 %. Sin embargo, esto no ocurrió en ninguna de las pacientes en las que no se consiguió una RCP.

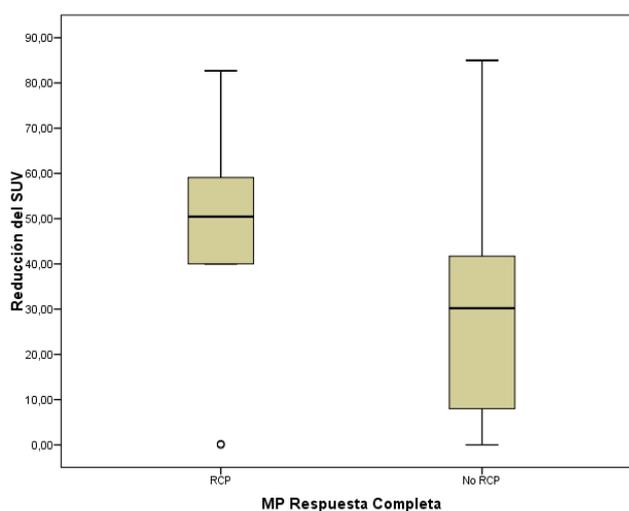
Estos resultados permiten sugerir que el valor predictivo de respuesta de la PET radica principalmente en aquellos tumores triple negativo y que su valor en los tumores luminales es escaso. Se ha de tener en cuenta que la población de este estudio es reducida y que el evento RCP es infrecuente en los tumores luminales.

## **2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

## 2.2.1 RELACIÓN ENTRE EL PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DEL SUV Y LA RCP

En este apartado vamos a intentar ver si existen diferencias en la reducción del SUV según la respuesta completa.

Para las variables que toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias, sino se ha utilizado la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

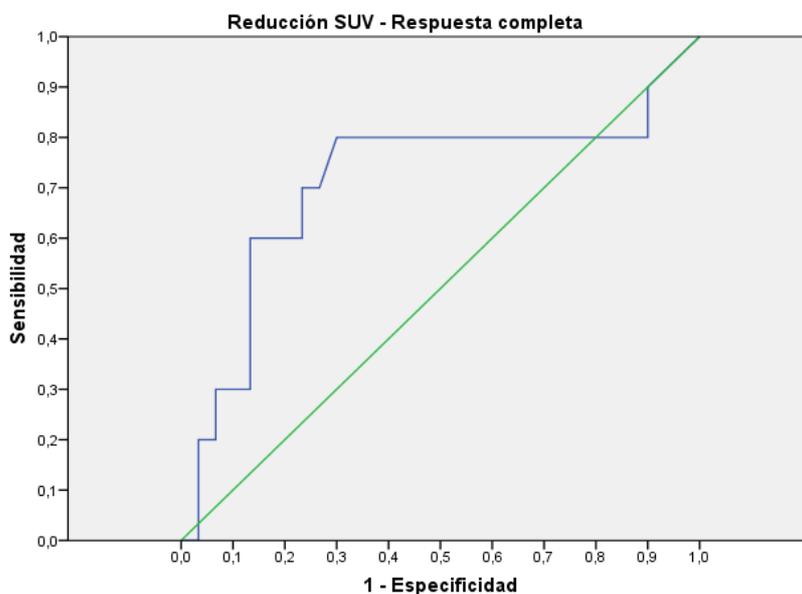


Respuesta Completa Patológica	Reducción del SUV				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
RCP	10	44,59	26,30	50,45	0,049
No RCP	30	29,56	20,75	30,20	

La media y la mediana de reducción del SUV fue del 44.59 y 50.45 % para las pacientes que obtuvieron una RCP frente a 29.6 y 30.20 % en las que no. Viendo el p-valor=0,049 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que existen diferencias significativas en Reducción del SUV en función de la presencia de RCP.

## 2.2.2 MEJOR PUNTO DE CORTE PARA PREDECIR LA RCP

Vamos a utilizar las curvas ROC, para ver si cierta prueba diagnóstica, nos permiten discriminar entre la presencia o no del evento RCP, y cual es el mejor punto de corte de Reducción del SUV a la hora de clasificar a los pacientes, como Respuesta completa y Ausencia de respuesta.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área	Significación
0,710	0,049

Viendo el área bajo la curva y su  $p$ -valor=0,049 podemos concluir que la reducción del SUV, tiene un aceptable poder discriminatorio a la hora de clasificar a un paciente con RCP. Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera el valor de Reducción SUV =39,20 (la distancia es 0,361). Un valor mayor o igual a 39,20 clasifica a un paciente con Respuesta completa, con una sensibilidad de 80,0% y una especificidad de 70,0%. El punto de corte escogido

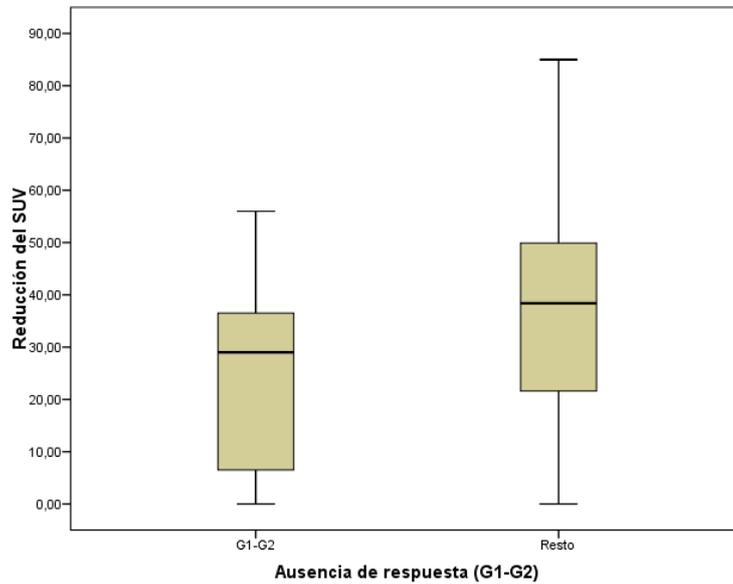
en nuestro estudio ( $\Delta$ SUV 45) se asoció a una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 76.7 %.

A continuación vemos los diferentes puntos de corte así como su sensibilidad y especificidad.

Positivo si $\geq$	Sensibilidad	1-especificidad	Distancia al extremo
-1,000	1,000	1,000	1,000
0,110	0,900	0,900	0,906
2,210	0,800	0,900	0,922
4,400	0,800	0,867	0,889
4,800	0,800	0,833	0,857
6,500	0,800	0,767	0,792
13,000	0,800	0,733	0,760
19,800	0,800	0,700	0,728
22,800	0,800	0,667	0,696
25,850	0,800	0,633	0,664
28,350	0,800	0,600	0,632
29,250	0,800	0,567	0,601
29,750	0,800	0,533	0,570
30,200	0,800	0,500	0,539
30,700	0,800	0,467	0,508
32,000	0,800	0,433	0,477
33,500	0,800	0,367	0,418
36,200	0,800	0,333	0,389
39,200	0,800	0,300	<b>0,361</b>
40,850	0,700	0,267	0,401
43,350	0,700	0,233	0,380
46,000	0,600	0,233	0,463
47,250	0,600	0,200	0,447
48,250	0,600	0,167	0,433
49,450	0,600	0,133	0,422
50,450	0,500	0,133	0,517
51,500	0,400	0,133	0,615

52,800	0,300	0,133	0,713
54,800	0,300	0,100	0,707
57,550	0,300	0,067	0,703
59,800	0,200	0,067	0,803
63,250	0,200	0,033	0,801
74,350	0,100	0,033	0,901
83,850	0,000	0,033	1,001
86,000	0,000	0,000	1,000

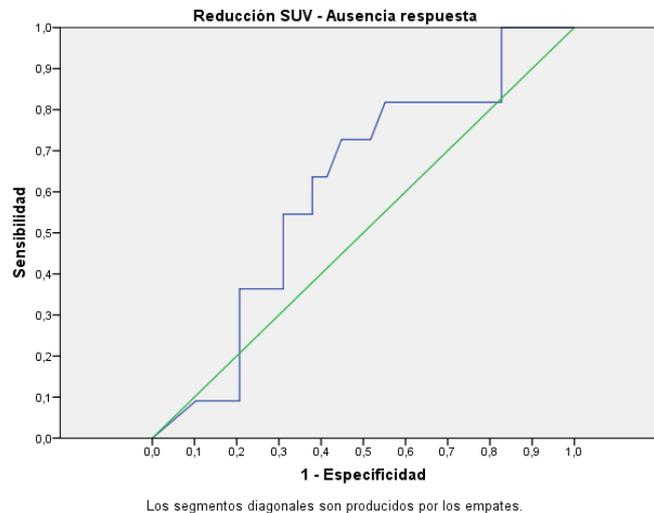
## 2.2.3 RELACIÓN ENTRE EL PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DEL SUV Y LA AUSENCIA DE RESPUESTA PATOLÓGICA



Ausencia de respuesta	Reducción del SUV				Significación T-Student
	N	Media	D.T.	Mediana	
<b>G1 ó G2</b>	11	26,15	19,54	29,00	0,227
<b>Resto</b>	29	36,03	23,76	38,40	

La reducción del SUV en aquellas pacientes que obtuvieron una respuesta < 30 % no fue significativamente inferior al del resto de pacientes (29 vs 38.40; p=0.227).

## 2.2.4 MEJOR PUNTO DE CORTE PARA PREDECIR LA AUSENCIA DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE



Área	Significación
0,610	0,289

Para el cálculo de la curva ROC se ha invertido el criterio de positividad de la prueba, es decir, a valores más pequeños de reducción de SUV mayor probabilidad de presentar el evento ausencia de respuesta (G1-2 de Miller&Payne).

Viendo el área bajo la curva y su  $p$ -valor=0,289 podemos concluir que la variable Reducción del SUV, no tiene poder discriminatorio a la hora de clasificar a una paciente con ausencia de respuesta. De todos modos, analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera el valor de Reducción SUV =33,50 y 30,70 (la distancia es 0,525). Un valor menor o igual a 33,50 clasifica a una paciente con ausencia de respuesta, con una sensibilidad de 72,7% y una especificidad de 55,2%. Un valor menor o igual a 30,70 clasifica a un paciente con ausencia de respuesta, con una sensibilidad de 63,6% y una especificidad de 62,1%.

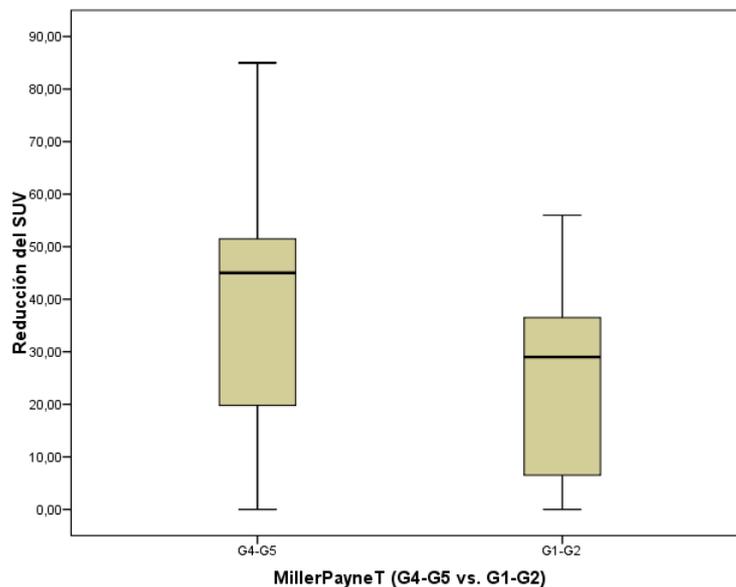
En la siguiente tabla se muestran diferentes puntos de corte así como su sensibilidad y especificidad.

Positivo si $\leq$	Sensibilidad	1-especificidad	Distancia al extremo
-1,000	0,000	0,000	1,000
0,110	0,091	0,103	0,915
2,210	0,091	0,138	0,919
4,400	0,091	0,172	0,925
4,800	0,091	0,207	0,932
6,500	0,273	0,207	0,756
13,000	0,364	0,207	0,669
19,800	0,364	0,241	0,681
22,800	0,364	0,276	0,694
25,850	0,364	0,310	0,708
28,350	0,455	0,310	0,628
29,250	0,545	0,310	0,550
29,750	0,545	0,345	0,571
30,200	0,545	0,379	0,592
30,700	0,636	0,379	<b>0,525</b>
32,000	0,636	0,414	0,551
33,500	0,727	0,448	<b>0,525</b>
36,200	0,727	0,483	0,554
39,200	0,727	0,517	0,585
40,850	0,818	0,552	0,581
43,350	0,818	0,586	0,614
46,000	0,818	0,621	0,647
47,250	0,818	0,655	0,680
48,250	0,818	0,690	0,713
49,450	0,818	0,724	0,747
50,450	0,818	0,759	0,780
51,500	0,818	0,793	0,814

52,800	0,818	0,828	0,847
54,800	0,909	0,828	0,833
57,550	1,000	0,828	0,828
59,800	1,000	0,862	0,862
63,250	1,000	0,897	0,897
74,350	1,000	0,931	0,931
83,850	1,000	0,966	0,966
86,000	1,000	1,000	1,000

## 2.2.5 DIFERENCIA EN REDUCCIÓN DEL SUV ENTRE PACIENTES RESPONDEDORAS (G4-5) Y NO RESPONDEDORAS (G1-2)

MillerPayneT	Reducción del SUV				Significación T-Student
	N	Media	D.T.	Mediana	
<b>G4 ó G5</b>	19	38,22	26,37	45,00	0,198
<b>G1 ó G2</b>	11	26,15	19,54	29,00	



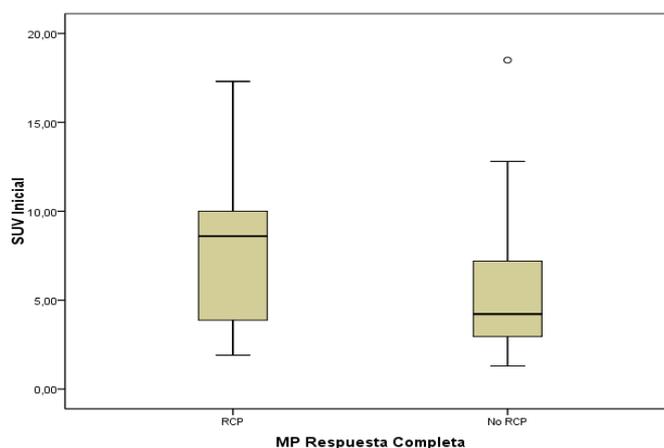
En este apartado intentamos detectar diferencias en la reducción del SUV en función de la respuesta, obviando el grupo G3 de Miller&Payne al ser muy heterogéneo. Nuevamente vemos que las diferencias no alcanzan la significación estadística (45 vs 29 %;  $p=0.198$ ).

## 2.2.6 CORRELACIÓN ENTRE EL SUV INICIAL/POSTRATAMIENTO Y LA RCP

En este apartado vamos a intentar ver si existen diferencias en el SUV Inicial y SUV Post-tratamiento según la presencia o no de respuesta completa.

Para las variables que toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias, sino se ha utilizado la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

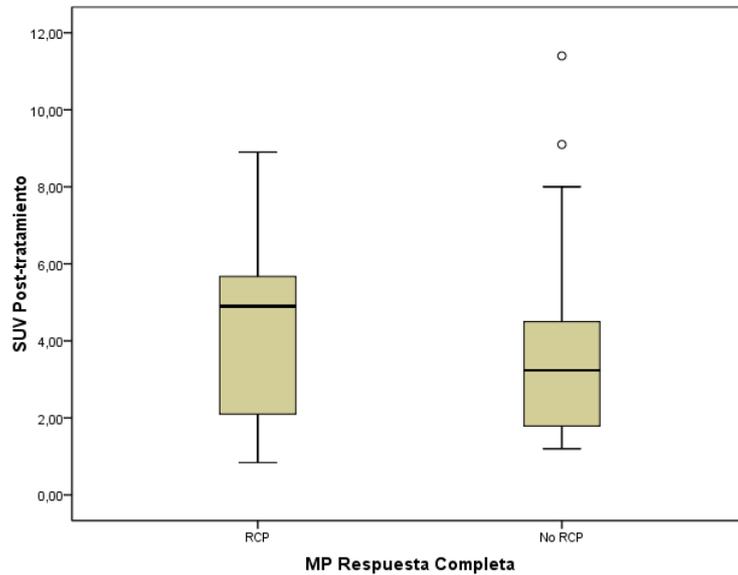
### SUV Inicial:



Respuesta Completa Patologica	SUV Inicial				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
RCP	11	7,96	5,02	8,60	0,145
No RCP	30	5,45	3,78	4,22	

La media y mediana de SUV inicial fueron de 7,96 y 8.6 frente a 5,45 y 4.22 en las que obtuvieron o no una RPC respectivamente. El p-valor=0,145 ( $>0,05$ ) de la prueba U de Mann-Whitney muestra que, no existen diferencias significativas en SUV Inicial según se obtenga o no una respuesta completa.

**SUV Post-tratamiento:**



Respuesta Completa Patológica	SUV Post-tratamiento				Significación U Mann-Whitney
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
<b>RCP</b>	11	4,45	2,75	4,90	0,428
<b>No RCP</b>	30	3,65	2,51	3,24	

La mediana del SUV tras el primer ciclo fue de 4.90 en las pacientes que obtuvieron una RCP y 3.24 en las que no. Viendo el p-valor=0,428 (>0,05) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que, no existen diferencias significativas en SUV post-tratamiento asociadas a la obtención de respuesta completa patológica.

## 2.2.7 RELACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES FENOTIPOS MOLECULARES Y LA RCP

En la siguiente tabla se pueden apreciar los resultados de respuesta en los diferentes subtipos moleculares. Ninguna paciente con tumor luminal A obtuvo una RCP. En 3 (11.53 %) de las 26 pacientes clasificadas como luminal B se constató la ausencia de tumor en la pieza quirúrgica. En el subgrupo de pacientes con tumores triple negativo fue donde se obtuvo una mayor tasa de respuestas completas, siendo del 70 % (7/10).

Del total de respuestas completas patológicas, el 63.63 % correspondió a tumores triple negativo, el 27.27 % a tumores luminares B y el 9 % a tumores Her-2. Hay que tener en cuenta que la población de tumores Her-2 en nuestro estudio es poco representativa, ya que se decidió no incluirlas al considerarse que el esquema TAC no era el más óptimo en estos tumores.

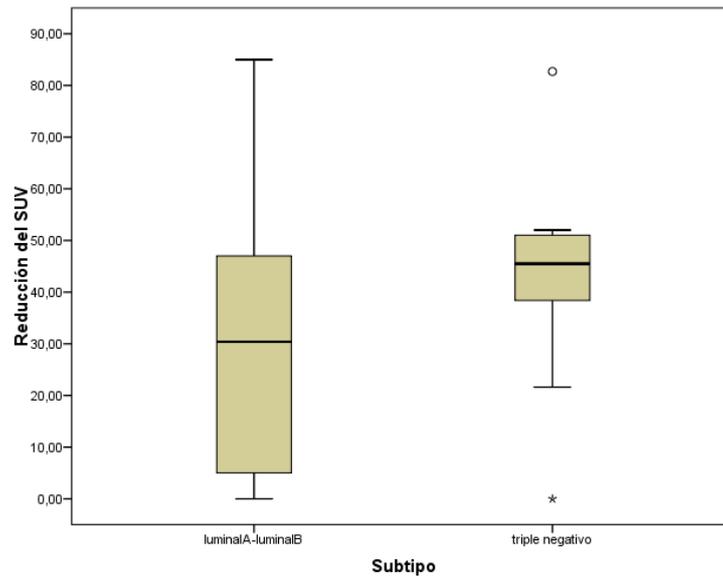
<i>Subtipo</i>	Respuesta Completa Patológica					
	RCP		No RCP		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
luminalA	0	0,0	3	10	3	7,3
luminalB	3	27,3	23	76,7	26	63,4
her-2	1	9,1	1	3,3	2	4,9
triple negativo	7	63,6	3	10	10	24,4
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>

No se puede realizar una comparación por subgrupos dado que en alguno de ellos el número de datos es muy escaso. Para intentar realizar el test, se han agrupado las categorías luminalA y luminalB, y se ha prescindido de la categoría her-2.

<i>Subtipo</i>	Respuesta Completa Patologica						Significación Fisher
	RCP		No RCP		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
luminalA-luminalB	3	30,0	26	89,7	29	74,4	0,001
triple negativo	7	70,0	3	10,3	10	25,6	
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	

Cuando analizamos de forma comparativa el subgrupo de pacientes con tumores triple negativo frente aquellos con enfermedad luminal, observamos que existen diferencias significativas en cuanto a la tasa de respuesta completa patológica. La tasa de RCP fue de 70 % (7/10) vs 10.34 % (3/29) favorable para el subtipo triple negativo ( $p=0.001$ ). Lo mismo se observa para la relación con la ausencia de RCP en la que fue de un 89.6 % en pacientes luminales (26/29) y tan sólo un 30 % (3/10) en triple negativo.

## 2.2.8 RELACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES FENOTIPOS MOLECULARES Y LA REDUCCIÓN DEL SUV



Ante la escasez de datos en alguno de los grupos, se ha decidido llevar a cabo una comparación de los valores de reducción de SUV en base del subtipo molecular (luminal vs triple negativo).

Subtipo	Reducción del SUV				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
luminalA-luminalB	29	29,79	22,78	30,40	0,134
triple negativo	10	42,66	21,39	45,50	

La mediana de reducción del SUV en los tumores luminales fue de 30.4 % frente a 45.5 % en los triple negativos. Pese a existir una diferencia de un 15 % no se alcanza la significación estadística en la prueba U de Mann-Whitney.

## 2.2.9 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El objetivo del siguiente análisis es determinar qué variables influyen o modifican el riesgo de presentar los eventos recaída y muerte en nuestra muestra. Se ha considerado el tiempo transcurrido en meses hasta la recaída, muerte o en todo caso hasta que se terminó el tiempo de seguimiento sin haberse producido el evento, o se dejó de tener información acerca del paciente (casos censurados).

Para ello se ha utilizado un conjunto de técnicas estadísticas denominadas “Análisis de Supervivencia”, estas técnicas son de tipo no paramétrico, ya que únicamente se pretende contrastar cómo se modifica el riesgo de fallo por efecto de variables externas, y no se dispone de información acerca de la distribución que sigue dicho riesgo, en todo caso y de forma intuitiva se examinarán los gráficos (función de supervivencia y función de riesgo acumulado estimados) que proporcionarán una idea aproximada de cómo evoluciona el riesgo en función del tiempo transcurrido desde que se inició el seguimiento.

En primer lugar se ha procedido a analizar de una forma puramente descriptiva la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado (estimador producto límite de Kaplan-Meier), contrastando si la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores (estudio bivariante), para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, haciendo el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) por parejas de grupos. En el siguiente apartado se utilizará el modelo de riesgo proporcional de Cox (más conocido como regresión de Cox), para estimar un modelo que analice la influencia de las covariables sobre el riesgo de aparición de complicaciones de forma conjunta. Para llevar a cabo los contrastes en las covariables de tipo cuantitativo se han agrupado en intervalos.

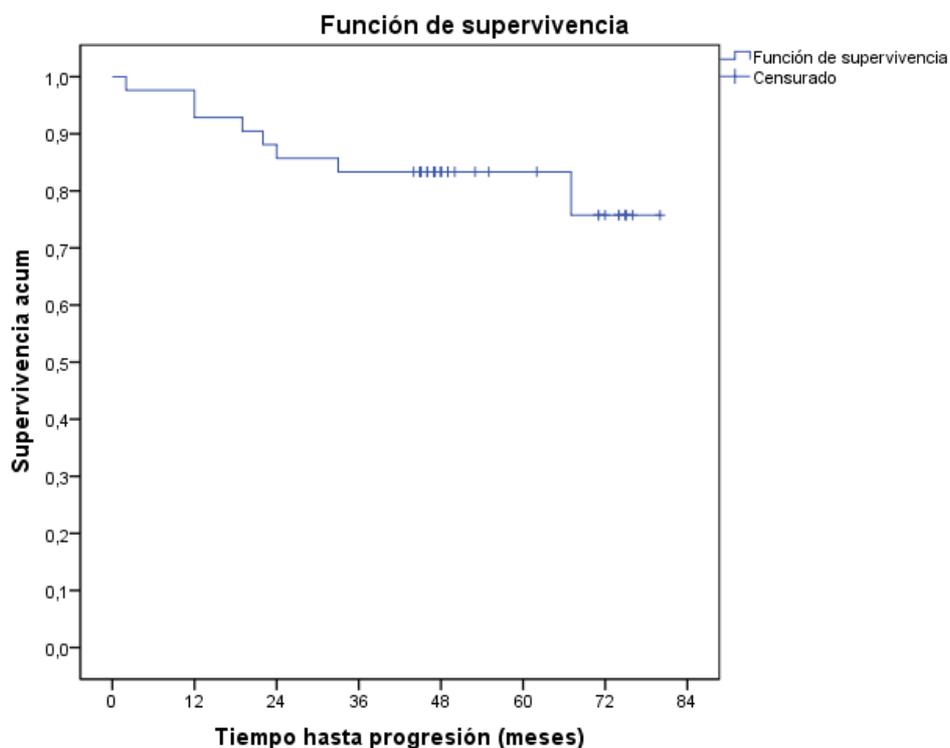
Se exponen tanto los resultados numéricos como el y el gráfico de supervivencia. Como resultados numéricos se presenta, para cada variable, el contraste de si la función de riesgo es diferente en función de los distintos

valores o grupos de la variable, así como descriptivas del número de individuos que les ocurrió el evento y número censurados en cada grupo del factor en estudio.

Por otra parte, se han realizado los gráficos de supervivencia con objeto de comprobar la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis implica que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se cruzan, pero no es condición suficiente. Para contrastar su validez se deben representar los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en ambos grupos, y si es cierta se deberían observar dos líneas aproximadamente paralelas, aunque estos gráficos no los mostramos, se han contrastado.

A continuación se exponen los resultados del análisis de cada factor de riesgo.

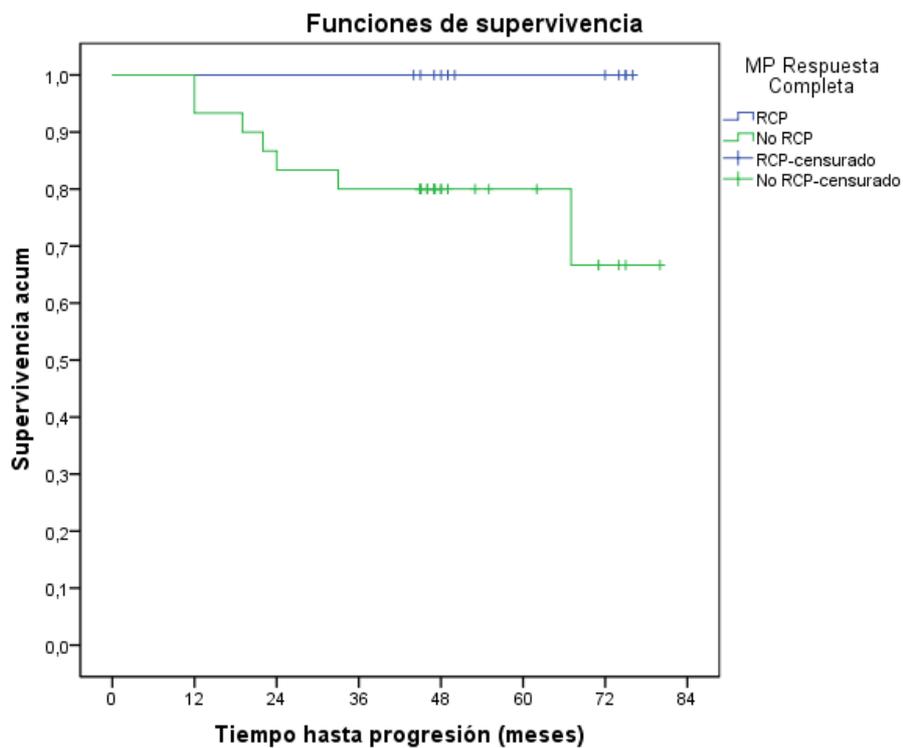
## 2.2.9.1 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD



De las 42 pacientes incluidas, 8 pacientes (19 %) presentaron recaída durante el periodo de seguimiento del estudio. En un caso, no se trató de una recaída sino una progresión de la enfermedad tras el primer ciclo de tratamiento. Hasta la fecha no se ha observado recidiva en un 81 % de las pacientes, por lo que no se ha alcanzado la mediana de supervivencia libre de enfermedad.

## KAPLAN-MEIER

### Supervivencia libre de enfermedad segun respuesta completa



#### Evento Recaída

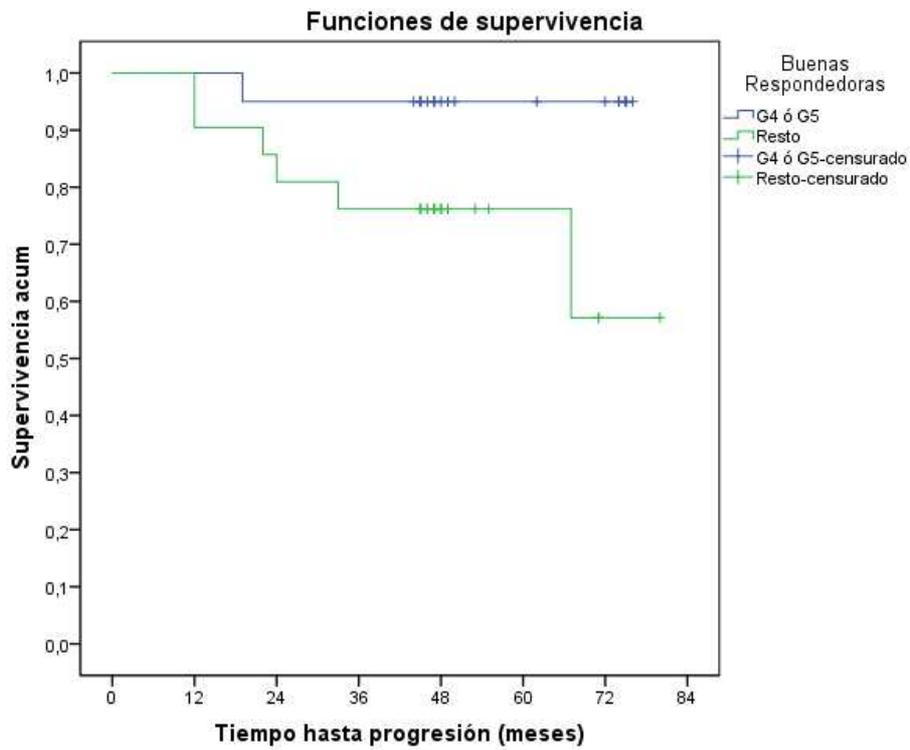
Respuesta Completa Patologica	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	P <sub>75</sub>
RCP	11	0	11	100,0%	-	-
No RCP	30	7	23	76,7%	-	67,00
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>7</b>	<b>34</b>	<b>82,9%</b>	-	-

En el momento del análisis, la mediana de SLE no había sido alcanzada en ninguno de los dos grupos. Se habían registrado 7 eventos considerados como recaída entre las 41 pacientes que fueron evaluables para respuesta patológica. Todos ellos habían sucedido en el grupo de pacientes que no obtuvieron una RCP. El 100 % de las pacientes con RCP se encontraban libres de enfermedad frente a tan sólo el 76.7 % (23/30 p) en aquellas que presentaron otros grados de respuesta.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank). Éste muestra una tendencia a la significación con un valor de  $p=0,073$  que no llega a alcanzar la significación estadística pese a una diferencia absoluta del 23.3 % y la marcada separación de las curvas. Este hecho parece estar relacionado con el bajo número de casos que componen el grupo de RCP.

En los siguientes puntos se intenta agrupar a las pacientes en función de diferentes grupos pronósticos en relación con la respuesta patológica. Para ello se han llevado a cabo varias agrupaciones. En primer lugar se ha considerado como pacientes con buena respuesta a aquellas que obtuvieron una reducción de >90 % del tumor (categoría G4 y 5 de M&P). En el extremo opuesto se ha considerado que las pacientes con respuesta <30 % previsiblemente son un grupo de peor pronóstico. Por último, se ha intentado determinar el valor pronóstico de la categoría G3 de Miller & Payne. Esta última presenta el problema de ser altamente heterogénea, ya que incluye aquellas pacientes con una respuesta en un rango tan amplio como el 30 y el 90 %. Para este propósito se han comparado las curvas de supervivencia libre de enfermedad de dos formas distintas. Por un lado, se ha comparado las 3 categorías (G4-5 vs G3 vs G1-2) y por otro, se ha intentado agrupar a G3 en cualquiera de las otras 2 categorías (G3,4,5 vs G1-2 y G4-5 vs G1,2,3) con la intención de valorar si se pueden determinar dos grupos pronósticos claramente diferenciados según grado de respuesta.

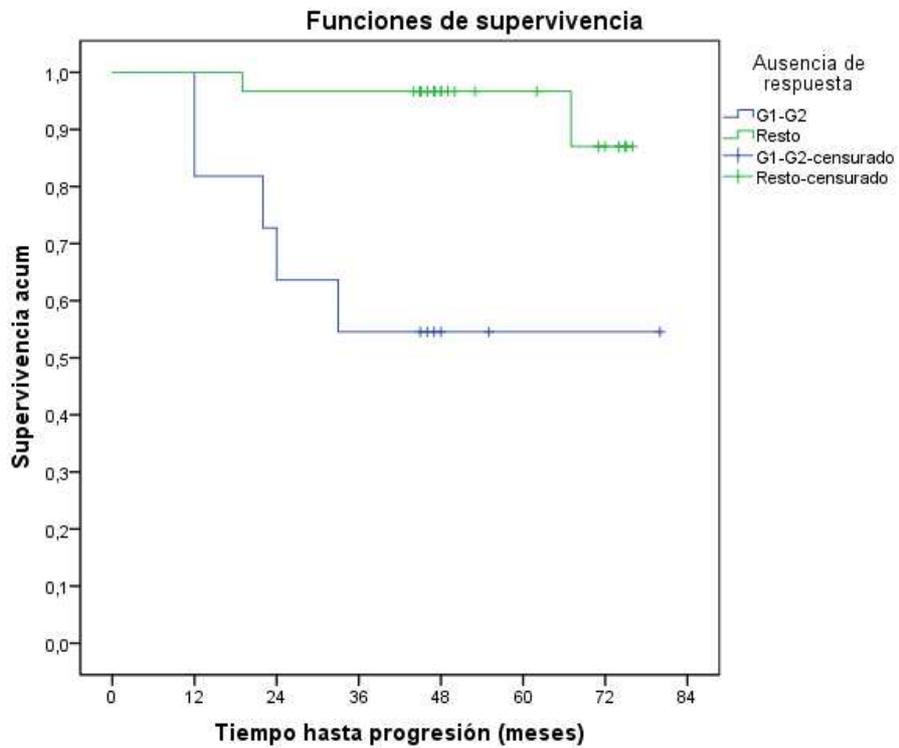
Supervivencia libre de recaída (buenas respondedoras vs el resto)



Buenas respondedoras	Evento Recaída					
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	P <sub>75</sub>
G4 ó G5	20	1	19	95,0%	-	-
Resto	21	6	15	71,4%	-	67,00
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>7</b>	<b>34</b>	<b>82,9%</b>	-	-

En el siguiente análisis se ha intentado correlacionar si la presencia de una buena respuesta local clasificada como G4 y 5 de Miller&Payne se asocia con una mejor SLE. En este caso, se observa que el 95 % de las buenas respondedoras siguen libres de enfermedad frente al 71.4 % en el resto (G1-G3). Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=4,139; p-valor=0,042). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, se confirma nuestra hipótesis de que una buena respuesta se asocia con una mayor SLE.

## Supervivencia libre de enfermedad: pacientes no respondedoras vs el resto



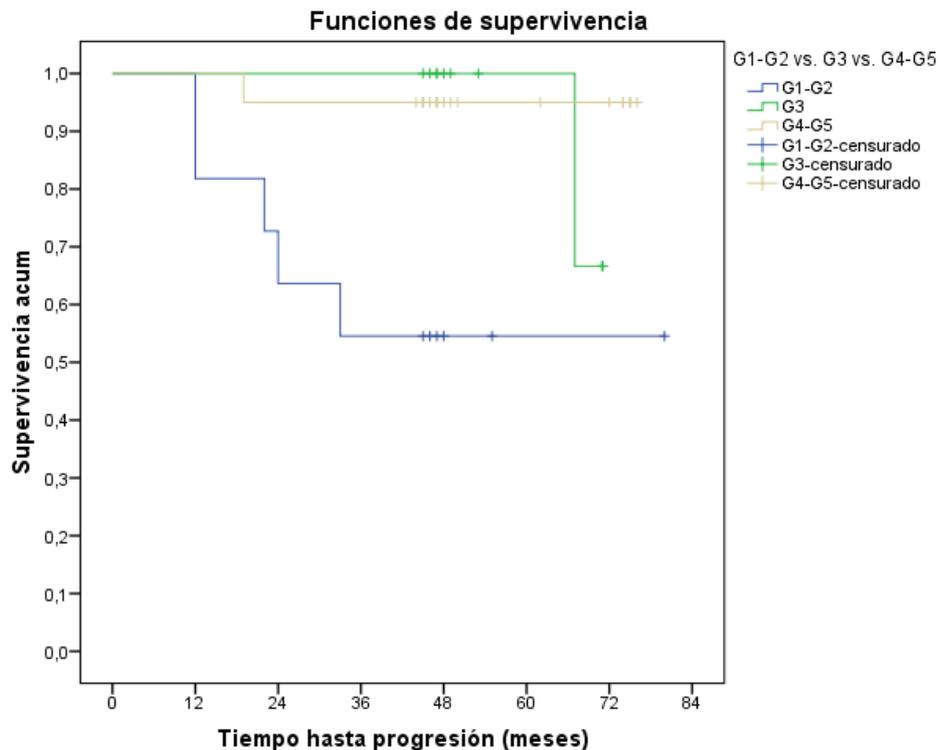
Se clasificó a las pacientes como ausencia de respuesta cuando se observó una regresión inferior al 30 % del tumor primario por criterios de Miller&Payne (G1-2).

Ausencia de respuesta	Evento Recaída					
	<i>Total</i>	<i>Nº eventos</i>	<i>Nº censurado</i>	<i>% censurado</i>	<i>Mediana</i>	<i>P<sub>75</sub></i>
<b>G1 ó G2</b>	11	5	6	54,5%	-	22,00
<b>Resto</b>	30	2	28	93,3%	-	-
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>7</b>	<b>34</b>	<b>82,9%</b>	-	-

La supervivencia libre de enfermedad observada en el momento del análisis fue del 54.5 % para aquellas pacientes no respondedoras y del 93.3 % en el resto de pacientes.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=10,619; p-valor=0,001). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas, existe una clara separación entre ambas, siendo la supervivencia libre de enfermedad inferior para las pacientes consideradas no respondedoras.

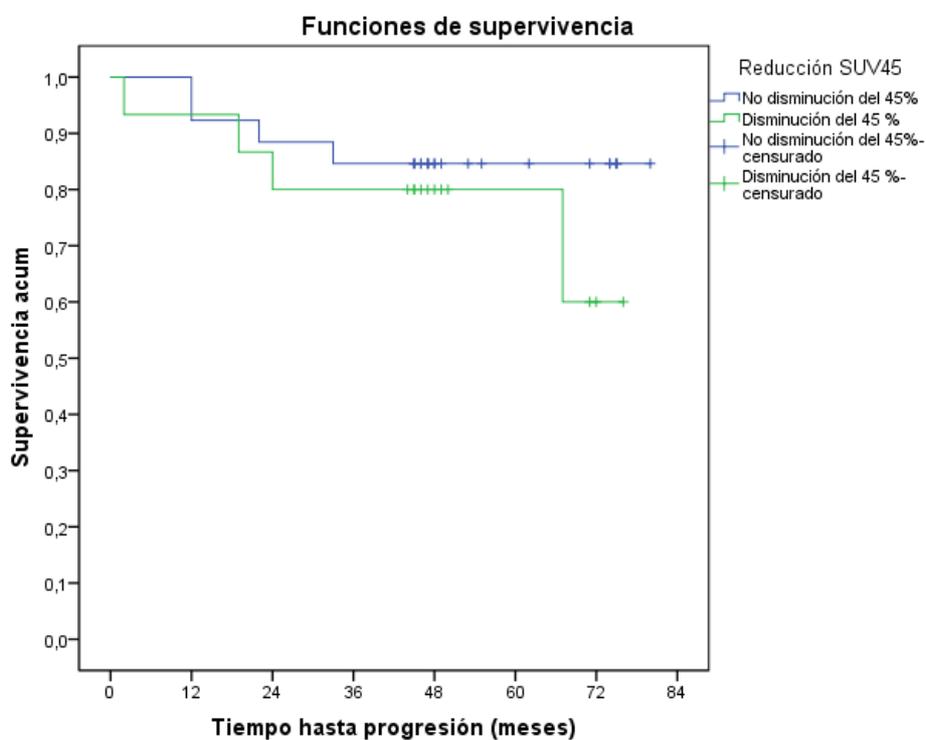
## MillerPayneT (G1-G2, G3, G4-G5)



La SLE observada para el grupo de pacientes con buena respuesta fue del 95 % frente al 90 % en las G3 y 54.5 % en las consideradas no respondedoras. Comparando los grupos dos a dos se concluye que la curva de supervivencia del grupo de G1-G2 es significativamente inferior a los grupos G3 (54.5 vs 90 %;  $p$ -valor=0,045) y G4-G5 (54.5 vs 95 %;  $p$ -valor=0,006). Por tanto, existe más riesgo en el grupo G1-G2 que en los grupos G3 y G4-G5. Entre los grupos G3 y G4-G5 no se evidencian diferencias significativas (90 vs 95 %;  $p$  =NS). En base a esto podemos decir que las pacientes con ausencia de respuesta presentan un riesgo de recaída significativamente superior al resto. El riesgo de recaída de las pacientes del grupo G3 fue 2 veces superior al de G4-5. El reducido tamaño de nuestra población, así como el escaso número de eventos observados no nos permite determinar si G3 se trata de un grupo de pronóstico intermedio. En base a nuestros resultados, lo que si podemos concluir es que su pronóstico está mucho más cercano del grupo de buenas respondedoras que el de ausencia de respuesta.

MillerPayneT (G1-G2,G3,G4-G5)	Evento Recaída					
	<i>Total</i>	<i>Nº eventos</i>	<i>Nº censurado</i>	<i>% censurado</i>	<i>Mediana</i>	<i>P<sub>75</sub></i>
<b>G1 ó G2</b>	11	5	6	54,5%	-	22,00
<b>G3</b>	10	1	9	90,0%	-	67,00
<b>G4 ó G5</b>	20	1	19	95,0%	-	-
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>7</b>	<b>34</b>	<b>82,9%</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

## Supervivencia libre de enfermedad: Reducción del SUV $\geq 45\%$



Reducción SUV45	Evento Recaída				Mediana	P <sub>75</sub>
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado		
No disminución del 45%	26	4	22	84,6%	-	-
Disminución del 45%	15	4	11	73,3%	-	67,00
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>8</b>	<b>33</b>	<b>80,5%</b>	-	-

En el siguiente análisis se ha evaluado si existen diferencias en la SLE en función de obtenerse o no una reducción del SUV  $\geq 45\%$ . En el momento del

análisis de los datos, se habían observado 4 recidivas en ambos grupos. La SLE fue de 73.3 % en las pacientes con  $\Delta\text{SUV} \geq 45\%$  y 84.6 % en el resto.

Para extrapolar a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,721; p-valor=0,396). Por lo tanto, el hecho de obtener una reducción del  $\text{SUV} \geq 45\%$  no parece asociarse a una mayor SLE por sí sólo si no va asociada de una RCP.

## REGRESIÓN DE COX

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento recaída (supervivencia libre de enfermedad), de forma conjunta. Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, son aquellas que han sido detectadas como significativas en el análisis Kaplan-Meier, son:

<b>Covariable</b>	<b>Valor</b>	<b>Significado del valor</b>
Buenas respondedoras	1*	G4 ó G5
	2	Resto
Ausencia de respuesta	1	G1 ó G2
	2*	Resto
MillerPayneT (G1-G2, G4-G5)	1	G1 ó G2
	2*	G4 ó G5
MillerPayneT (G1-G2, G3, G4-G5)	1	G1 ó G2
	2	G3
	3*	G4 ó G5

\* categoría de referencia

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1+B_2X_2+\dots+B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo  $h(t)$ , viene dada por una función de riesgo base  $h_0(t)$  (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ( $\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$ ) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo de regresión de Cox multivariante (incluyendo más de una covariable): método introducir, paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, paso a paso hacia atrás de razón de verosimilitud, paso a paso hacia delante manual y paso a paso hacia atrás manual. Se ha seleccionado el método paso a paso hacia adelante de razón de verosimilitud, por ser el que nos proporcionaba un mejor ajuste. En el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo.

<b>Covariable</b>	<b>Estimación del coeficiente (B<sub>i</sub>)</b>	<b>S.E. de la estimación</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B) (H.R.)</b>	<b>IC (H.R.) 95%</b>
<b>Ausencia de respuesta</b>	2,289	0,855	0,007	9,864	1,847-52,680

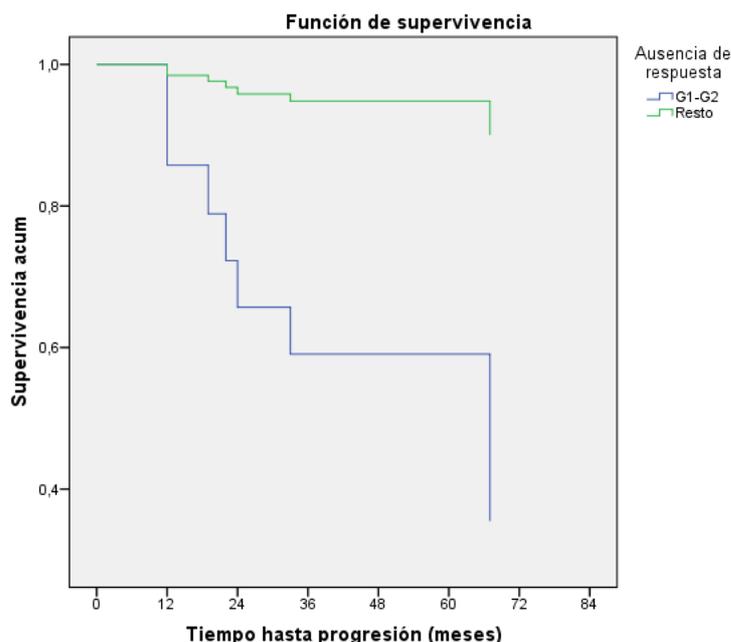
Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con  $\exp(B_i)$  que indica el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable.

Los pacientes con Ausencia de respuesta (G1 ó G2) incrementan el riesgo de recaída 9,864 veces sobre el Resto de los pacientes (G3-G4-G5), en cualquier unidad de tiempo.

El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el

efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal. Lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible.

En los siguientes gráficos se muestran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto, para los distintos niveles de factores influyentes categóricos.



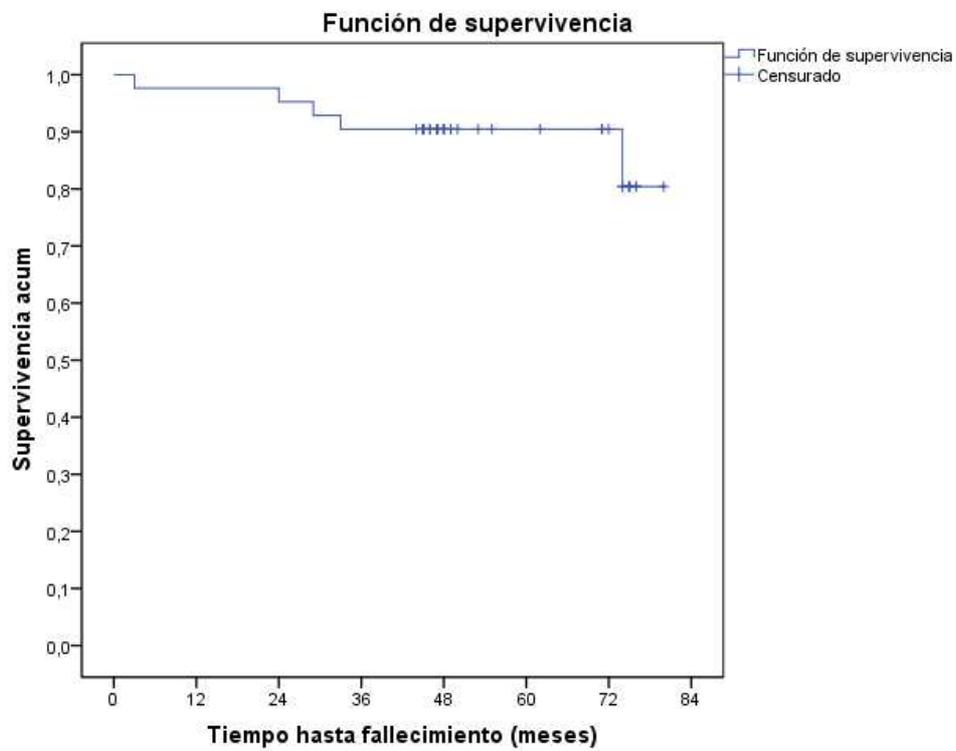
Se ha explorado también en qué manera las pacientes consideradas buenas respondedoras se correlacionan con una mejor SLE. La HR de no pertenecer al grupo de buenas respondedoras es de 6.7, o lo que es lo mismo, las pacientes con respuesta patológica G4-5 de M&P tienen un riesgo de recaída 6.7 veces inferior al resto. Pese a la magnitud de este resultado, tan sólo existe una tendencia hacia la significación sin llegar a alcanzarla.

<b>Covariable</b>	<b>Estimación del coeficiente (B<sub>i</sub>)</b>	<b>S.E. de la estimación</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B) (H.R.)</b>	<b>IC (H.R.) 95%</b>
<b>Buenas respondedoras</b>	1,903	1,083	0,079	6,706	0,802-56,050

Por último, se ha estudiado a los 3 grupos (G1-G2, G3, G4-G5) individualmente para conocer su Hazard ratio frente a las pacientes de mejor pronóstico (G4-5). En el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo (41 pacientes). La HR para las pacientes no respondedoras fue de 13,254. Por tanto, la ausencia de respuesta se asoció a un riesgo de recaída 13 veces superior al de las pacientes con G4-5 de Miller & Payne. Por otro lado, la HR de las pacientes clasificadas como G3 fue de 2.035 pero no alcanzó la significación estadística.

<b>Covariable</b>	<b>Estimación del coeficiente (B<sub>i</sub>)</b>	<b>S.E. de la estimación</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B) (H.R.)</b>	<b>IC (H.R.) 95%</b>
<b>MillerPayneT: G4-G5</b>			0,029		
<b>MillerPayneT: G1-G2</b>	2,584	1,111	0,020	13,254	1,501-117,055
<b>MillerPayneT: G3</b>	0,710	1,415	0,616	2,035	0,127-32,567

## 2.2.9.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL

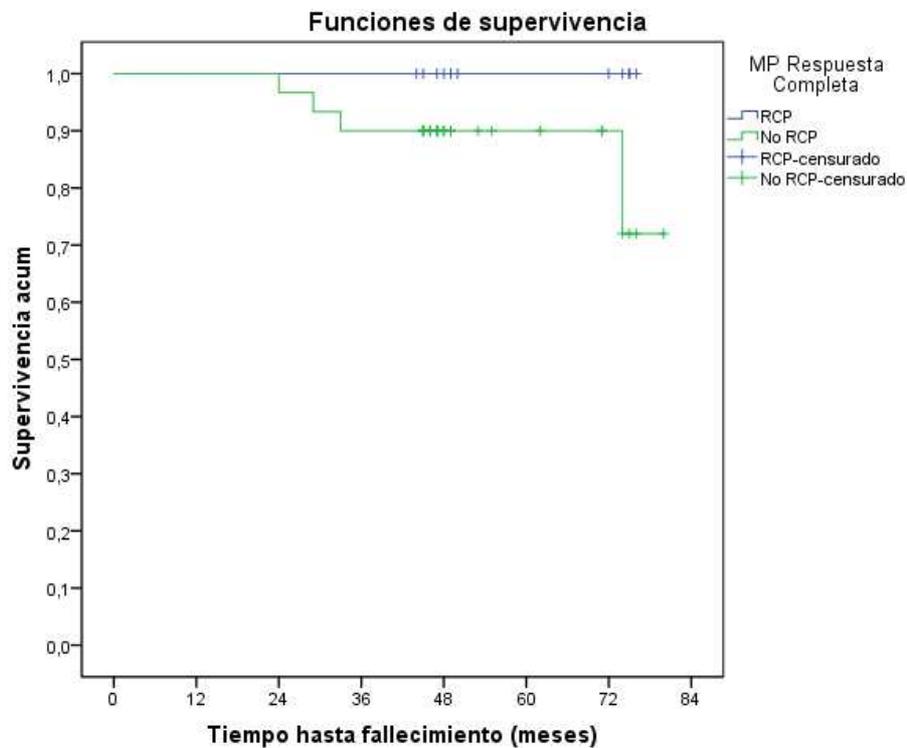


En el momento del análisis, un 11.9 % de las pacientes había fallecido.

Evento muerte				
<i>Total</i>	<i>Nº eventos</i>	<i>Nº censurado</i>	<i>% censurado</i>	<i>P<sub>75</sub></i>
42	5	37	88,1%	-

## KAPLAN-MEIER

Supervivencia en función de la obtención de respuesta completa



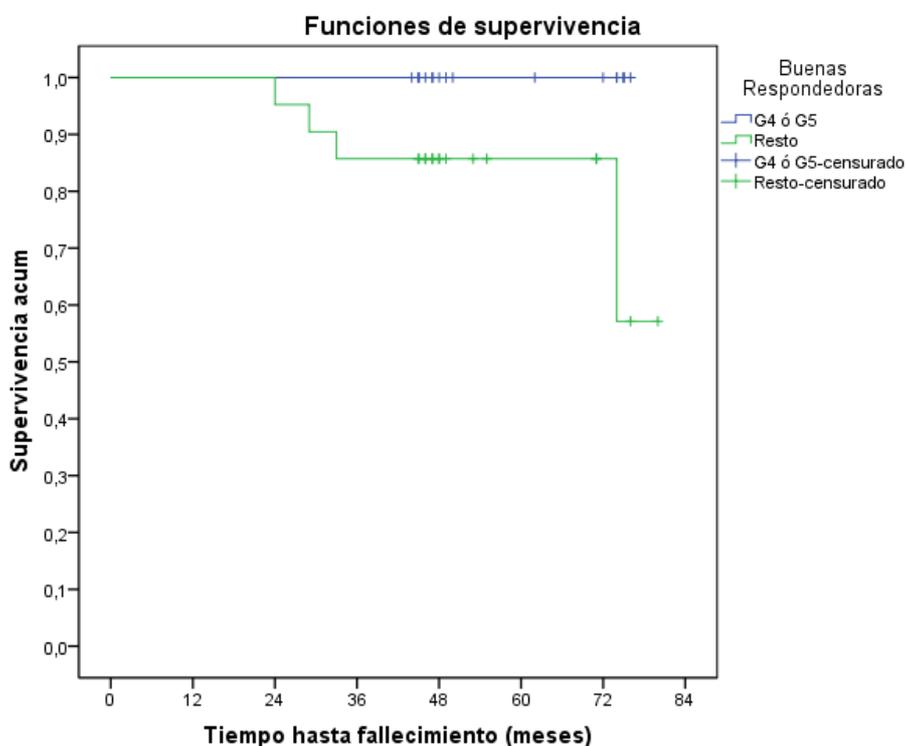
En el momento del análisis, la SG fue del 100 % para las pacientes que obtuvieron una RCP y 86.7 % para las que no. Pese a existir una diferencia absoluta del 13.3 %, no se alcanza la significación estadística.

MP Respuesta completa	Evento Muerte				Mediana	P <sub>75</sub>
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado		
RCP	11	0	11	100,0%	-	-
No RCP	30	4	26	86,7%	-	74,00
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>4</b>	<b>37</b>	<b>90,2%</b>	-	-

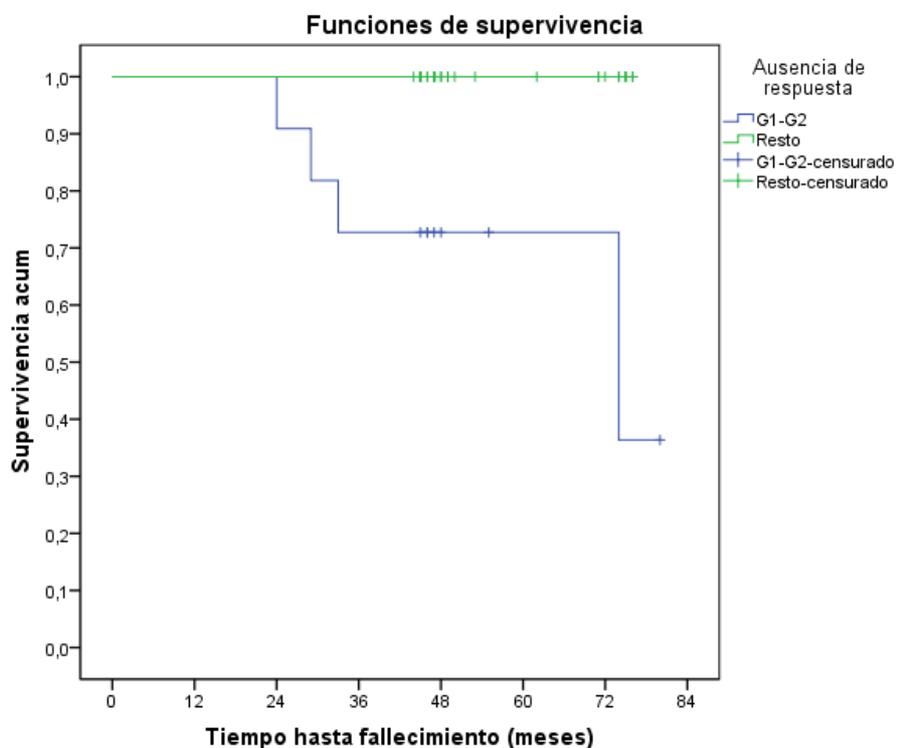
## Supervivencia global: buenas respondedoras frente al resto

Buenas respondedoras	Evento Muerte					
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	P <sub>75</sub>
<b>G4 ó G5</b>	20	0	20	100,0%	-	-
<b>Resto</b>	21	4	17	81,0%	-	74,00
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>4</b>	<b>37</b>	<b>90,2%</b>	-	-

La SG en el momento del análisis fue del 100 % para las pacientes con respuesta local G4-5 frente al 81 % para aquellas con G1-3. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p=0.028$ ). El hecho de obtener una respuesta >90 % se asocia a una mayor supervivencia. A continuación se pueden ver las curvas de supervivencia para ambos grupos.



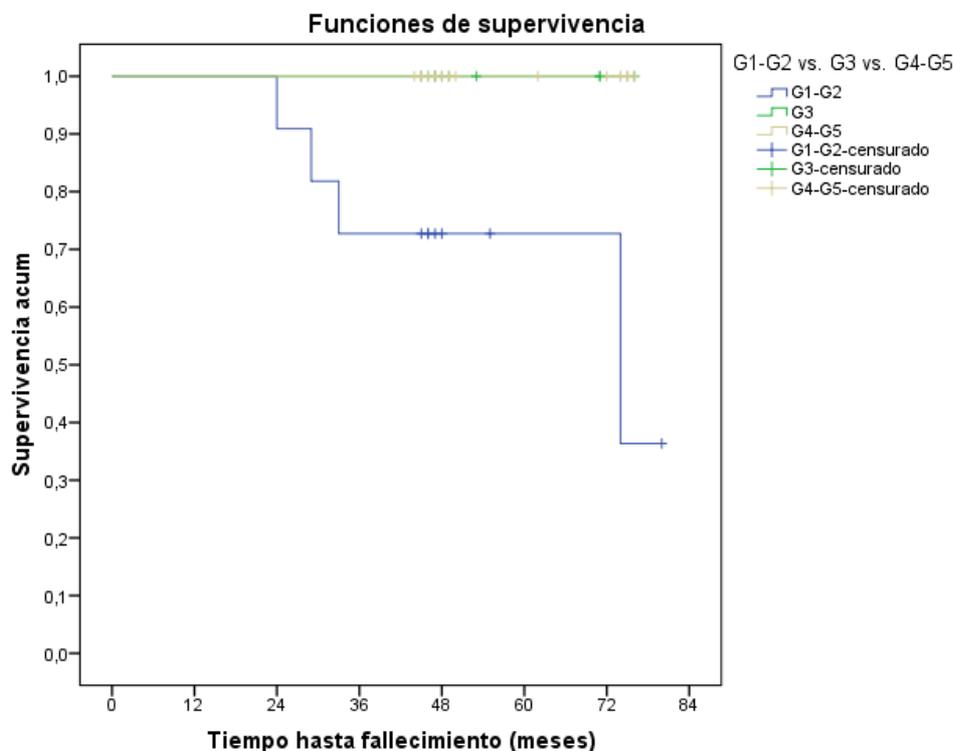
## Supervivencia global: ausencia de respuesta vs el resto



La supervivencia global fue del 100 % para las pacientes con respuesta local G3-5 y del 63.6 % en aquellos casos en los que no hubo respuesta. Las diferencias en el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) alcanzaron la significación (estadístico=12.495;  $p < 0.0001$ ). Por tanto, las pacientes que no obtienen una respuesta patológica  $> 30\%$  presentan un mayor riesgo de muerte que el resto.

Ausencia de respuesta	Evento Muerte					
	<i>Total</i>	<i>Nº eventos</i>	<i>Nº censurado</i>	<i>% censurado</i>	<i>Mediana</i>	<i>P<sub>75</sub></i>
<b>G1 ó G2</b>	11	4	7	63,6%	74,00	33,00
<b>Resto</b>	30	0	30	100,0%	-	-
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>4</b>	<b>37</b>	<b>90,2%</b>	-	-

Supervivencia global: buenas respondedoras (G4-5), ausencia de respuesta (G1-2) y resto (G3)



Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=12,495; p-valor=0,002).

Comparando los grupos dos a dos se concluye que la curva de supervivencia del grupo G1-G2 es significativamente inferior al grupo G4-G5 (estadístico=8,879; p-valor=0,003). Entre los grupos G1-G2 y G3 las diferencias no llegan a ser significativas, posiblemente debido a la escasez de datos.

La escasez de eventos en este apartado no permite extraer demasiadas conclusiones. Sin embargo, y al igual que ocurría para la supervivencia libre de enfermedad, podemos decir que las pacientes que obtienen una respuesta patológica inferior al 30 % presentan un pronóstico claramente peor que las que obtienen una buena respuesta.

MillerPayneT (G1-G2,G3,G4-G5)	Evento Muerte					
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado	Mediana	P <sub>75</sub>
G1 ó G2	11	4	7	63,6%	74,00	33,00
G3	10	0	10	100,0%	-	-
G4 ó G5	20	0	20	100,0%	-	-
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>4</b>	<b>37</b>	<b>90,2%</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

## REGRESIÓN DE COX

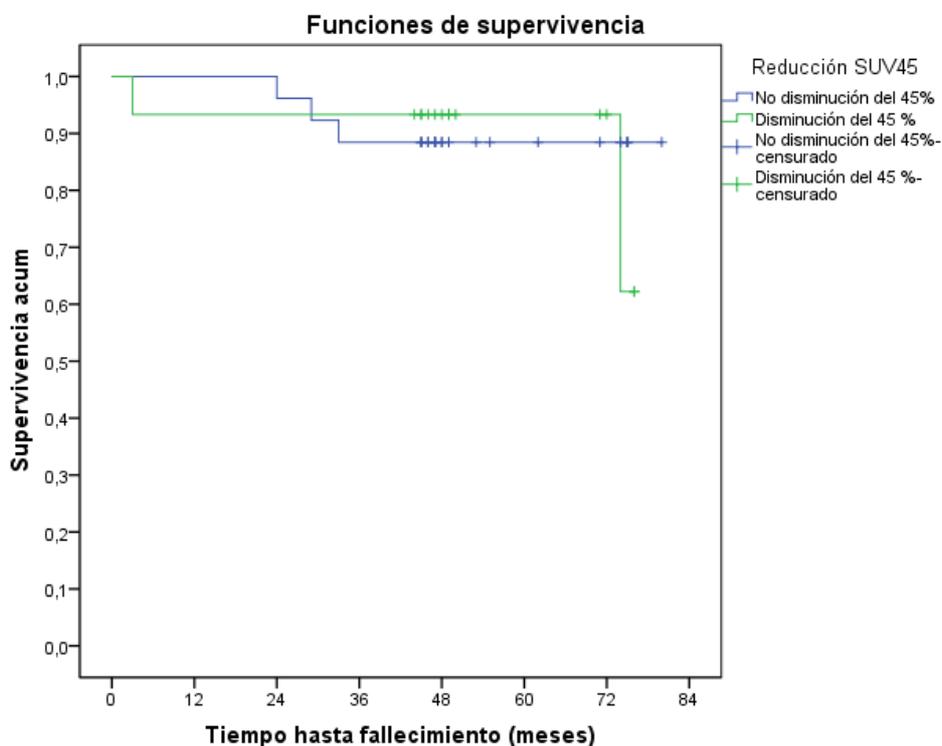
Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento muerte (tiempo hasta fallecimiento), de forma conjunta. Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, son aquellas identificadas como significativas en el análisis de Kaplan-Meier, son:

Covariable	Valor	Significado del valor
Buenas respondedoras	1*	G4 ó G5
	2	Resto
Ausencia de respuesta	1	G1 ó G2
	2*	Resto
MillerPayneT (G1-G2, G4-G5)	1	G1 ó G2
	2*	G4 ó G5
MillerPayneT (G1-G2, G3, G4-G5)	1	G1 ó G2
	2	G3
	3*	G4 ó G5

\* categoría de referencia

Sin embargo, la ausencia de eventos en una de las categorías provoca problemas de convergencia en el modelo de regresión, por lo que no se puede obtener ningún modelo válido.

## Supervivencia global en función de $\Delta\text{SUV} \geq 45\%$



Como se puede observar a simple vista, no hay separación entre las curvas de supervivencia. La SG en el momento del análisis fue del 86.5 % en las pacientes que obtuvieron una reducción del  $\text{SUV} \geq 45\%$  y 88.5 % en las que no;  $p=0.83$ . El hecho de obtener una reducción del  $\text{SUV} \geq 45\%$  no aporta ninguna ventaja en términos de supervivencia a estas pacientes. La respuesta metabólica no parece predecir la supervivencia, hecho que si se observaba con la respuesta patológica.

Reducción SUV45	Evento Muerte				Mediana	P <sub>75</sub>
	Total	Nº eventos	Nº censurado	% censurado		
No disminución del 45%	26	3	23	88,5%	-	-
Disminución del 45%	15	2	13	86,7%	-	74,00
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>5</b>	<b>36</b>	<b>87,8%</b>	-	-

## 2.2.10 COMPARACIÓN DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN LA ESTADIFICACIÓN AXILAR

A continuación calcularemos, especificidad, VPP, VPN, LR+, LR- e índice de Youden para cada una de las pruebas (Exploración, RMN, ECO-PAAF y PET) con el fin de evaluar cual nos discrimina mejor a la hora de clasificar a los individuos, para el evento afectación ganglionar.

### 2.2.10.1 EXPLORACIÓN FÍSICA

		Exploración		Porcentaje de clasificaciones correctas
		Positivo	Negativo	
Afectación ganglionar	Positivo	18	13	58,1% (sensibilidad)
	Negativo	2	8	80,0% (especificidad)
				TOTAL: 63,4%

**VPP (valor predictivo positivo) = 90,0%**

**VPN (valor predictivo negativo) = 38,1%**

La exploración física fue capaz de diagnosticar correctamente al 63.4 % de los casos. Especialmente baja fue su sensibilidad de tan solo el 58.1 %. La especificidad sin embargo alcanzó el 80 %. Los valores predictivos positivo y negativo fueron del 90 y el 38.1 % respectivamente.

$$\text{LR}(+) = 0,581/(1-0,8) = 2,903$$

(Likelihood ratio positivo, Razon de verosimilitud de una prueba positiva o cociente de verosimilitud de una prueba positiva; es el cociente entre la tasa de verdaderos positivos y la tasa de falsos positivos, valores mas altos indican mayor capacidad para diagnosticar la enfermedad: Valores >10=excelente test, 6 a 10=buen test, 3 a 6=regular test, 1 a 3=mal test, 1=inútil).

La probabilidad de un resultado positivo es 2,9 veces mayor en los positivos que en los negativos.

$$\text{LR}(-) = 1-0,581/0,8= 0,524$$

$$\text{Inversa LR}(-) = 1/0,524=1,908$$

(Likelihood ratio negativo, Razon de verosimilitud de una prueba negativa o cociente de verosimilitud de una prueba negativa; es el cociente entre la tasa de falsos negativos y la tasa de verdaderos negativos, valores más bajos indican mayor capacidad para descartar la enfermedad, se suele utilizar el inverso:  $1/\text{LR}-$ , donde: Valores >10=excelente test, 6 a 10=buen test, 3 a 6=regular test, 1 a 3=mal test, 1=inútil).

La probabilidad de un resultado negativo es 1,9 veces mayor en los negativos que en los positivos.

$$\text{Índice de Youden} = 0,581+0,8-1= 0,381$$

(Varia entre -1 y 1, cuanto mas cercano a 1 la prueba es más exacta).

## 2.2.10.2 RMN

		RMN		Porcentaje de clasificaciones correctas
		Positivo	Negativo	
Afectación ganglionar	Positivo	14	15	<b>48,3% (sensibilidad)</b>
	Negativo	1	9	<b>90,0% (especificidad)</b>
				<b>TOTAL: 58,97%</b>

**VPP = 93,3%**

**VPN = 37,5%**

**LR(+) = 4,828**

**Inversa LR(-) = 1,740**

**Índice de Youden = 0,383**

La RMN mostró una baja sensibilidad (48.3%) con una elevada especificidad (90%). La eficacia a la hora de diagnosticar el status axilar fue del 58.97 %. Como ocurría con la exploración física, observamos un elevado valor predictivo positivo pero un muy bajo valor predictivo negativo.

### 2.2.10.3 ECOGRAFÍA AXILAR

		ECO-PAAF		Porcentaje de clasificaciones correctas
		Positivo	Negativo	
Afectación ganglionar	Positivo	22	9	<b>71,0% (sensibilidad)</b>
	Negativo	1	9	<b>90,0% (especificidad)</b>
				<b>TOTAL: 75,61%</b>

La ecografía axilar se acompañó de PAAF en aquellos casos sospechosos. En 22 casos, la PAAF fue claramente positiva. En 1 caso, se consideró altamente sospechosa pero tras la linfadenectomía axilar se consideró axila negativa y por tanto falso positivo. La sensibilidad fue claramente superior a la observada con la RMN y la exploración física (71%). La especificidad fue del 90 %. La ECO fue capaz de clasificar correctamente el 75.61 % de los casos.

**VPP = 95,7%**

**VPN = 50,0%**

**LR(+) = 7,097**

**Inversa LR(-) = 3,100**

**Índice de Youden = 0,610**

## 2.2.10.4 18FDG-PET

		PET		Porcentaje de clasificaciones correctas
		Positivo	Negativo	
Afectación ganglionar	Positivo	25	5	<b>83,3% (sensibilidad)</b>
	Negativo	2	3	<b>60,0% (especificidad)</b>
				<b>TOTAL: 80,00%</b>

**VPP = 92,6%**

**VPN = 37,5%**

**LR(+) = 2,075**

**Inversa LR(-) = 3,59**

**Índice de Youden = 0,433**

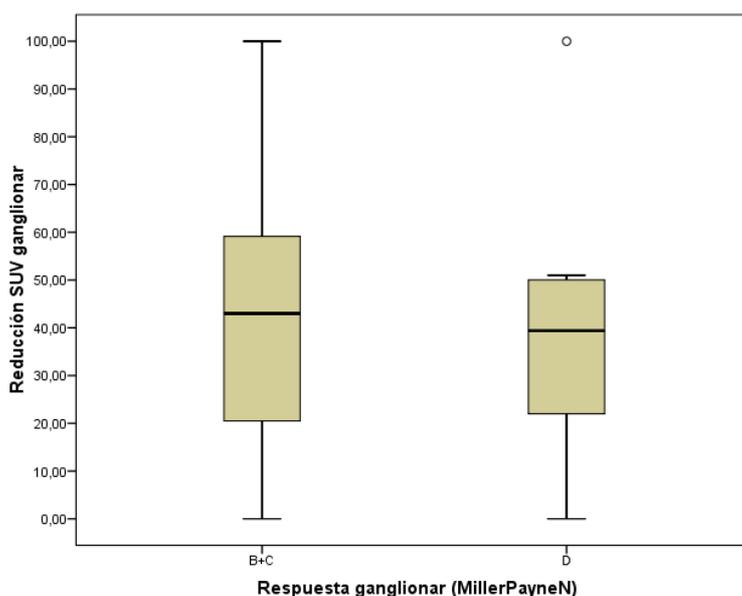
Por último, la PET fue capaz de clasificar correctamente al 80 % de los casos. La sensibilidad y la especificidad fueron del 83.3 y 60 % respectivamente. El valor predictivo positivo fue elevado (92.9%), y su mayor problema fue un valor predictivo negativo de tan sólo el 37.5 %.

## 2.2.11 REDUCCIÓN DEL SUV GANGLIONAR Y GRADO DE RESPUESTA AXILAR

En este apartado vamos a intentar ver si existen diferencias en la reducción del SUV axilar según la respuesta ganglionar (MillerPayne (B+C vs. D).

Para las variables que toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student para muestras independientes, si se cumplen las hipótesis necesarias, sino se ha utilizado la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

Respuesta ganglionar en pacientes N+ al diagnóstico: afectación ganglionar en la cirugía (B+C de M&P) vs respuesta completa ganglionar (D)



Respuesta ganglionar	Reducción del SUV ganglionar				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
B+C	16	45,06	33,34	43,00	0,766
D	10	39,96	26,82	39,40	

La mediana de reducción del SUV fue del 43 % en las pacientes que no obtuvieron una respuesta completa axilar frente a un 39.6 % en las que si. Como se puede ver, se han excluido del análisis aquellas pacientes que presentaron una biopsia selectiva del ganglio centinela negativa o que patológicamente no presentaban afectación ganglionar pero tampoco había signos de respuesta a quimioterapia (grupo A de M&P).

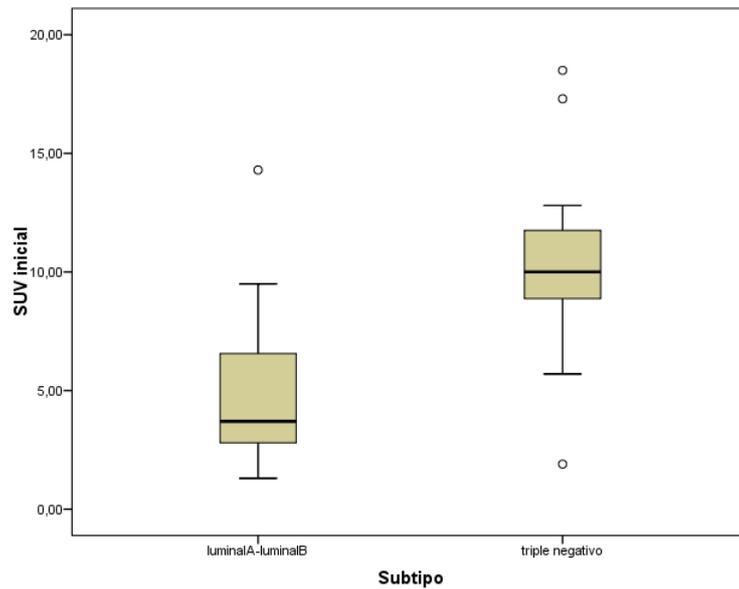
Viendo el p-valor=0,766 ( $>0,05$ ) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que, no existen diferencias significativas en el porcentaje de reducción del SUV ganglionar según el grado de respuesta ganglionar.

## 2.2.12 FACTORES RELACIONADOS CON EL SUV

En este apartado vamos a intentar ver si existen diferencias en SUV inicial según Subtipo (luminal vs triple negativo), Grado nuclear, Receptor de estrógeno, Receptor de progesterona y KI-67 (<15, 15-30, >30).

Para las variables que toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student para muestras independientes ó el Análisis de varianza, si se cumplen las hipótesis necesarias, sino se han utilizado las técnicas no paramétricas de la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis dependiendo del número de categorías de la variable en estudio. En aquellos casos en donde el ANOVA o el test de Kruskal-Wallis es significativo, se han realizado las comparaciones múltiples entre los grupos para ver cuales de ellos son significativamente diferentes entre sí. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

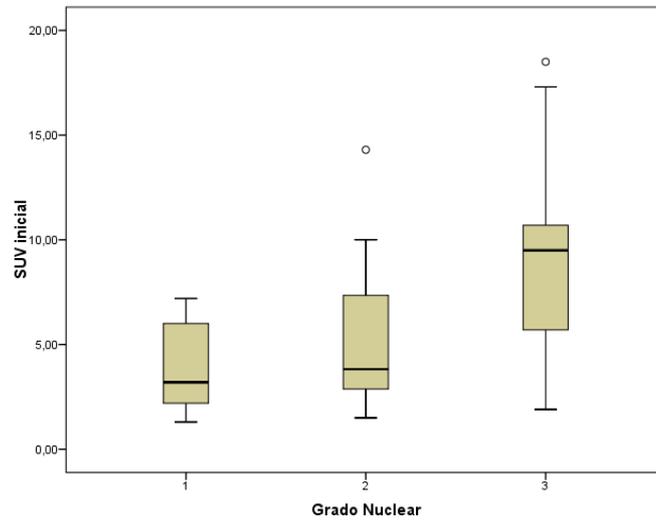
## 2.2.12.1 DIFERENCIAS EN SUV BASAL SEGÚN FENOTIPO TUMORAL: LUMINAL VS TRIPLE NEGATIVO



Subtipo	SUV inicial				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
luminalA-luminalB	29	4,79	2,94	3,70	<b>0,000</b>
triple negativo	10	10,41	4,68	10,00	

La mediana de SUV en las pacientes con tumores triple negativo fue de 10 frente a 3.70 en los tumores luminales. Las diferencias son estadísticamente significativas  $p < 0.0001$  pudiendo concluir que los tumores triple negativo presentan de forma significativa una mayor captación de glucosa.

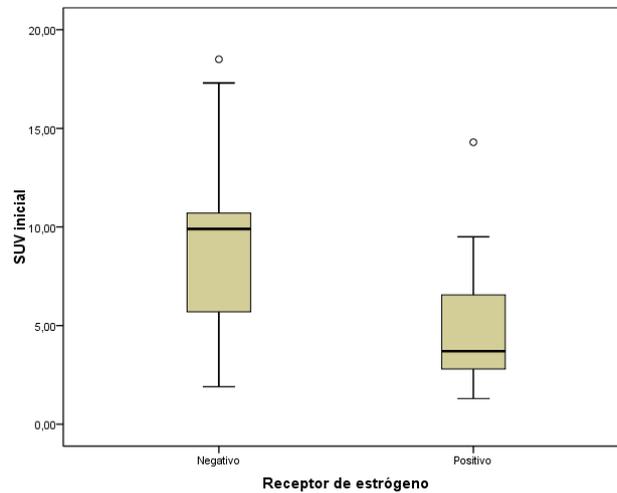
## 2.2.12.2 DIFERENCIAS EN SUV BASAL SEGÚN EL GRADO NUCLEAR



Grado nuclear	SUV inicial				Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		A	B	C
1	5	3,98	2,52	3,20	0,021			
2	24	5,09	3,17	3,82				
3	13	9,14	5,06	9,50			0,043	

Viendo el  $p$ -valor=0,021 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba de Kruskal-Wallis se observa que, existen diferencias significativas en SUV inicial según el grado nuclear. Realizando el test de comparaciones múltiples, se concluye que los grupos entre los que las diferencias son significativas son el 2 con el 3, con un  $p$ -valor de 0,043. Los tumores de alto grado (G3) presentaron un mayor SUV inicial. Dada la escasez de datos en el grupo de grado 1, las diferencias no llegan a ser significativas entre los grados 1 y 3 (3.98 vs 9.14), con un mayor número de casos las diferencias es previsible que llegasen a ser significativas.

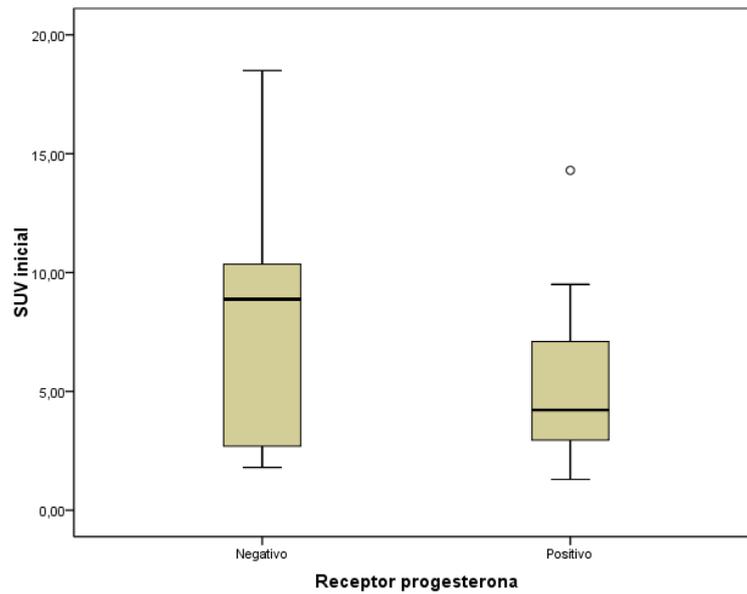
## 2.2.12.4 DIFERENCIAS EN EL SUV BASAL EN FUNCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTOR ESTROGÉNICO



Receptor de estrógeno	SUV inicial				Significación U Mann-Whitney
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
<b>Negativo</b>	13	9,38	5,00	9,90	<b>0,002</b>
<b>Positivo</b>	29	4,79	2,94	3,70	

Como se puede observar, las tumores con ausencia de expresión de receptor estrogénico presentaron una mayor SUV al diagnóstico (9.90 vs 3.70,  $p=0.002$ ).

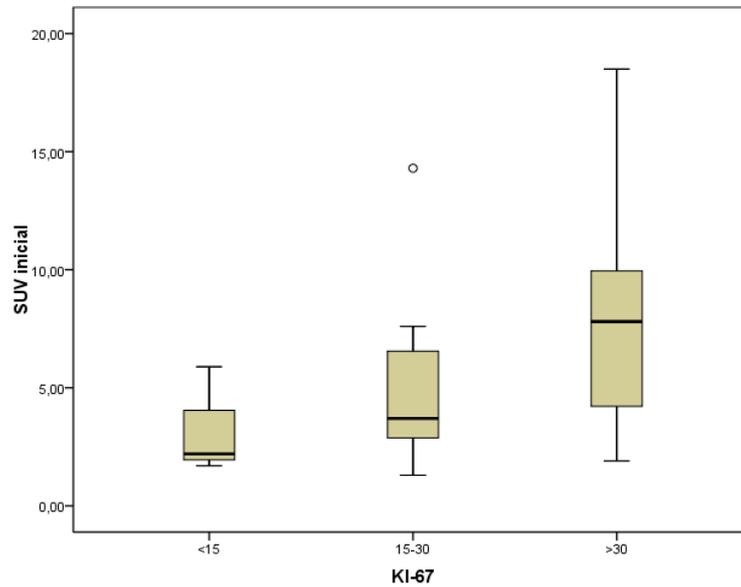
## 2.2.12.4 DIFERENCIAS EN EL SUV BASAL EN FUNCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTOR DE PROGESTERONA



Receptor de progesterona	SUV inicial				Significación U Mann-Whitney
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
<b>Negativo</b>	16	8,07	5,30	8,88	0,083
<b>Positivo</b>	26	5,07	2,97	4,22	

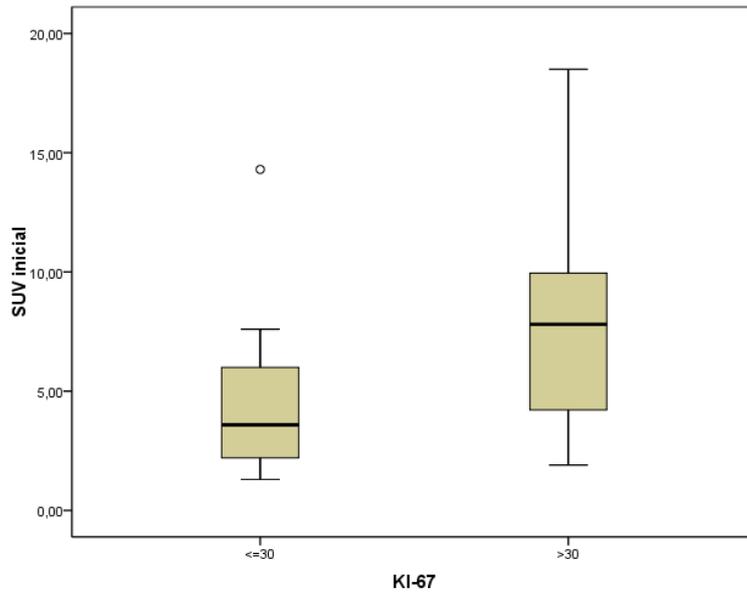
Aquellos tumores que presentaron ausencia de expresión de receptores para la progesterona, tuvieron unos valores de captación de 18Fluorodesoxiglucosa algo mayores, aunque no alcanzó significación estadística (8.88 vs 4.22;  $p=0.083$ ).

## 2.2.12.5 SUV BASAL EN FUNCIÓN DEL VALOR DE KI-67



KI-67	SUV inicial				Significación Kruskal-Wallis	Comparaciones múltiples		
	N	Media	D.T.	Mediana		A	B	C
<15	3	3,26	2,29	2,20	<b>0,022</b>			
15-30	15	4,76	3,34	3,70				
>30	23	7,73	4,45	7,80				

Existen diferencias significativas en la captación según el ki-67 a nivel global. Dado el bajo número de miembros en el grupo de ki-67 < 15 %, se ha decidido agrupar las 2 primeras categorías.



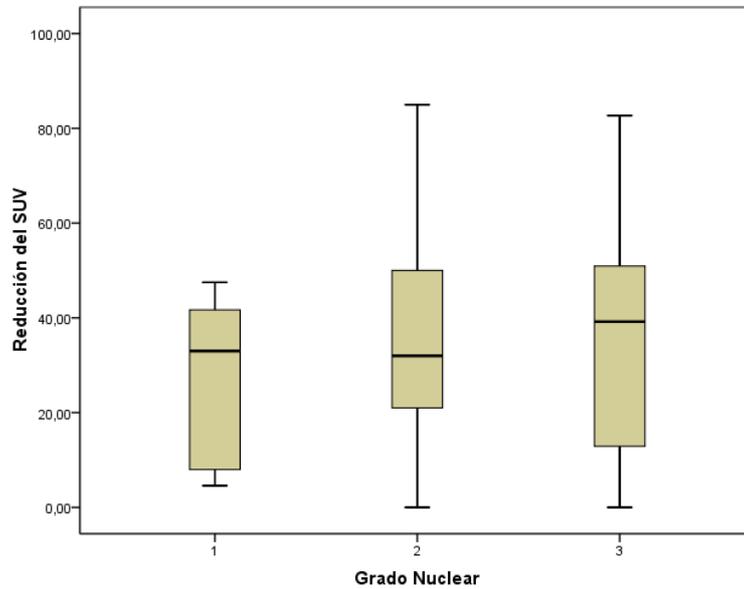
KI-67	SUV inicial				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	
≤30	18	4,51	3,18	3,59	0,007
>30	23	7,73	4,44	7,80	

Cuando se compara aquellos tumores con  $ki-67 \leq o > 30 \%$ , se observan diferencias significativas en la captación de la PET (SUV 7.8 vs 3.59;  $p=0.007$ ). Esto significa que los tumores con un mayor índice proliferativo presentan un mayor consumo de glucosa.

### 2.2.13 FACTORES RELACIONADOS CON LA REDUCCIÓN DEL SUV

En este apartado vamos a intentar ver si existen diferencias en Reducción del SUV según Grado nuclear, Receptor de estrógeno (0=Negativo, 1-3=positivo), Receptor de progesterona (0=Negativo, 1-3=positivo) y KI-67 (<15, 15-30, >30). Para las variables que toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la t-Student para muestras independientes ó el Análisis de varianza, si se cumplen las hipótesis necesarias, sino se han utilizado las técnicas no paramétricas de la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis dependiendo del número de categorías de la variable en estudio. En aquellos casos en donde el ANOVA o el test de Kruskal-Wallis es significativo, se han realizado las comparaciones múltiples entre los grupos para ver cuales de ellos son significativamente diferentes entre sí. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

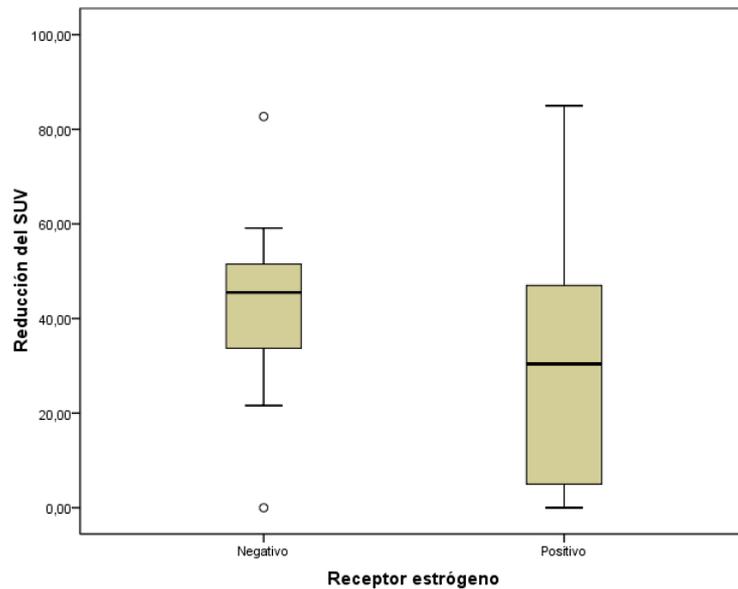
### 2.2.13.1 REDUCCIÓN DEL SUV EN FUNCIÓN DEL GRADO NUCLEAR



Grado nuclear	Reducción del SUV				Significación Kruskal-Wallis
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
1	5	26,96	19,59	33,00	0,896
2	24	34,20	22,50	32,00	
3	12	35,26	25,45	39,20	

No se observaron diferencias en reducción del SUV en función del grado nuclear del tumor ( $p=0.896$ ).

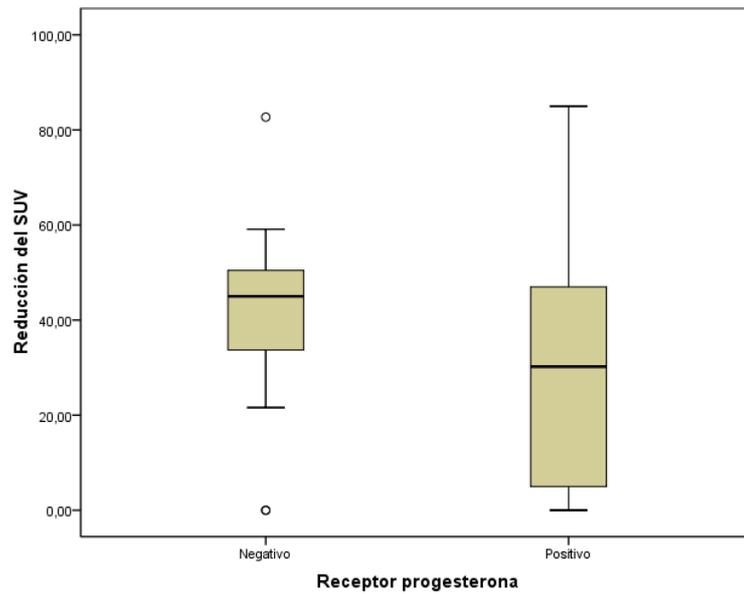
## 2.2.13.2 REDUCCIÓN DEL SUV EN FUNCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO



Receptor de estrógeno	Reducción del SUV				Significación T-Student
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
<b>Negativo</b>	12	42,89	20,39	45,50	0,093
<b>Positivo</b>	29	29,79	22,78	30,40	

Aunque las pacientes con receptor de estrógeno negativo presentaron una mayor reducción del SUV (45.5 vs 30.40 %), esta no alcanza la significación estadística ( $p=0.093$ ).

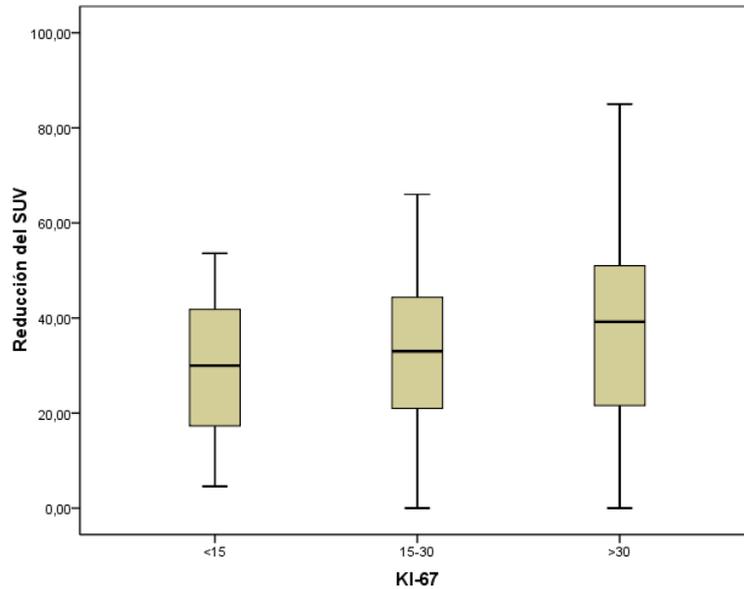
### 2.2.13.3 REDUCCIÓN DEL SUV EN FUNCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA



Receptor de progesterona	Reducción del SUV				Significación T-Student
	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>D.T.</i>	<i>Mediana</i>	
<b>Negativo</b>	15	40,25	21,30	45,00	0,158
<b>Positivo</b>	26	29,80	22,95	30,20	

La presencia de receptores de progesterona no se correlacionó con una mayor  $\Delta$ SUV ( $p=0.158$ ).

## 2.2.13.4 REDUCCIÓN DEL SUV EN FUNCIÓN DEL VALOR DE KI-67



KI-67	Reducción del SUV				Significación Kruskal-Wallis
	N	Media	D.T.	Mediana	
<15	3	29,40	24,51	30,00	0,784
15-30	15	31,71	19,35	33,00	
>30	22	37,04	24,51	39,20	

Los valores de ki-67 tampoco demostraron ser predictivos de una mayor reducción del SUV ( $p=0.784$ ).

## 2.2.14 FACTORES RELACIONADOS CON LA RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA

En este apartado vamos a intentar ver si existe asociación entre el grado nuclear, receptor de estrógeno (0=Negativo, 1-3=positivo), receptor de progesterona (0=Negativo, 1-3=positivo) y KI-67 (<15, 15-30, >30) con la variable respuesta completa.

Como las variables en estudio toman valores cualitativos se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

## 2.2.14.1 GRADO NUCLEAR

<i>Grado nuclear</i>	MP Respuesta completa					
	RCP		No RCP		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1	0	0,0	5	16,7	5	12,2
2	4	36,4	20	66,7	24	58,5
3	7	63,6	5	16,7	12	29,3
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>

No se puede realizar el test por la escasez de datos en alguna de las categorías. Para intentar realizar el test, se han agrupado las categorías 1 y 2.

<i>Grado nuclear</i>	MP Respuesta completa						Significación Fisher
	RCP		No RCP		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
1-2	4	36,4	25	83,3	29	70,7	0,007
3	7	63,6	5	16,7	12	29,3	
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>	

Un 58,3 % de las pacientes que presentaban tumores G3 presentaron una RCP. Sin embargo, este evento tan sólo ocurrió en el 13,79 % (4/29 pacientes) de las que tenían un G1-2. Las diferencias son claramente significativas con una  $p=0.007$ .

## 2.2.14.2 RECEPTOR DE ESTRÓGENO

<i>Receptor de estrógeno</i>	MP Respuesta completa						Significación Fisher
	RCP		No RCP		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b>Negativo</b>	8	72,7	4	13,3	12	29,3	<b>0,001</b>
<b>Positivo</b>	3	27,3	26	86,7	29	70,7	
<b>Total</b>	11	100,0	30	100,0	41	100,0	

Como se puede observar, los tumores sin expresión de RE presentaron una mayor tasa de RCP (8/12 pacientes) que los RE + (3/29 pacientes);  $p=0.001$ . Podemos considerar que la ausencia del receptor estrogénico es un potente predictor de la respuesta.

### 2.2.14.3 RECEPTOR DE PROGESTERONA

<i>Receptor de progesterona</i>	MP Respuesta completa						Significación Fisher
	RCP		No RCP		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b>Negativo</b>	9	81,8	6	20,0	<b>15</b>	<b>36,6</b>	<b>0,001</b>
<b>Positivo</b>	2	18,2	24	80,0	<b>26</b>	<b>63,4</b>	
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>	

Del mismo modo, los tumores sin expresión de RP presentaron una tasa mayor de RCP (60 vs 7.69 %);  $p=0.001$ . Nuevamente, la ausencia de receptores de progesterona, se puede considerar un potente predictor de respuesta a quimioterapia.

## 2.2.14.4 KI-67

KI-67	MP Respuesta completa					
	RCP		No RCP		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<15	0	0,0	3	10,3	3	7,5
15-30	2	18,2	13	44,8	15	37,5
>30	9	81,8	13	44,8	22	55,0
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>

No se puede realizar el test por la escasez de datos en alguna de las categorías. Para intentar realizar el test, se han agrupado las categorías <15 y 15-30 %.

KI-67	MP Respuesta completa						Significación Fisher
	RCP		No RCP		Total		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
≤30	2	18,2	16	55,2	18	45,0	0,073
>30	9	81,8	13	44,8	22	55,0	
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>	

En este caso, aunque existen diferencias evidentes en la tasa de RCP (40.9 vs 11.11 %) a favor del grupo de mayor índice proliferativo, estas no alcanzan la significación estadística ( $p=0.073$ ). Con una muestra mayor, es previsible que se hubiese podido afirmar la hipótesis de que un mayor índice de proliferación se asocia a una mayor tasa de RCP.

## **V. DISCUSIÓN**

Este trabajo intenta demostrar que una reducción del valor de captación de 5-FDG a los 8 días del tratamiento quimioterápico es capaz de detectar aquellas pacientes que van a presentar una respuesta completa patológica. Para ello se seleccionaron a 42 pacientes consecutivas con cancer de mama estadio II-III, que fueron remitidas a nuestro servicio para valoración de terapia sistémica primaria. En todos los casos se llevó a cabo una determinación previa por PET y otra a los 8 días del primer ciclo. A continuación se discutirán los aspectos más relevantes respecto al diseño del estudio y los resultados.

## 1. ESQUEMA DE TRATAMIENTO ELEGIDO

Los esquemas más activos en cáncer de mama son aquellos basados en antraciclinas y taxanos. En cáncer de mama metastásico, los estudios fase II de combinación de ambos obtienen respuestas entre un 50 y un 76 % con supervivencias globales por encima de los 30 meses (217-218)

Los estudios fase III que han comparado antraciclinas y taxanos frente a antraciclinas sólo han demostrado un beneficio claro para la combinación de ambos. En el estudio TAX 306, la combinación de Adriamicina y Docetaxel mostró una mayor tasa de respuestas que el esquema basado en adriamicina + ciclofosfamida (59 vs 47%;  $p=0.009$ ). La supervivencia libre de progresión (8.6 vs 7.3;  $p=0.014$ ) también fue superior para el brazo de Docetaxel. Sin embargo en este caso, no hubo diferencias significativas en supervivencia global (22.5 vs 21.7 meses). (220) Un trabajo similar comparó un esquema basado en Adriamicina y Docetaxel frente a FAC. La superioridad para el brazo de combinación se observó nuevamente en cuanto a tasa de respuestas (64 vs 41 %;  $p=0.009$ ) y SLP (8.1 vs 6.6 meses;  $p=0.002$ ). A diferencia del estudio anterior, en esta ocasión también se observaron diferencias en términos de supervivencia global (22.6 vs 16.1 meses) (221) Un tercer estudio comparó Paclitaxel y Adriamicina por separado y en combinación. En esta ocasión y siguiendo la tónica de los estudios anteriores, se confirma la superioridad de la combinación en términos de tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión, aunque no en supervivencia global. (222)

Esta superioridad de los esquemas basados en antraciclinas y taxanos observada en enfermedad avanzada hizo que se planteara su introducción dentro del contexto de la adyuvancia. En este caso, los estudios contaron con una población más amplia que en enfermedad metastásica permitiendo extraer conclusiones sólidas. Todos ellos coinciden en que la adición de taxanos es superior a los esquemas basados en antraciclinas sólo en términos de SLE y en muchos casos en supervivencia global. El estudio CALGB 9344 concluyó que 4 ciclos de Paclitaxel trisemanal tras 4 ciclos de AC consigue incrementar la SLE en un 5 % y la SG en un 3 % <sup>(227)</sup>. Un estudio similar del grupo NSABP con más de 3000 pacientes observó un beneficio del 4 % en SLE pero sin embargo no en SG.<sup>(228)</sup> En un tercer estudio, el taxano introducido fue Docetaxel. En esta ocasión, 3 ciclos de Docetaxel tras 3 de FEC fue superior a 6 ciclos del esquema con antraciclinas tanto en SLE (78.4 vs 73.2 %;  $p=0.011$ ) como en SG (90.7 vs 86.7 %;  $p=0.014$ ) en una población de 1999 pacientes con ganglios positivos. <sup>(229)</sup> Otros 2 estudios también con Docetaxel mostraron beneficio de su adición (TAC) frente a un esquema con antraciclinas (FAC) tanto en pacientes con ganglios positivos como en ganglios negativos. <sup>(230, 233)</sup> En ambos casos, TAC fue superior a FAC en términos de SLE (75 vs 68 % y 87.8 vs 81.8 % respectivamente). Sin embargo, el beneficio en SG se observó tan sólo en el estudio que contenía pacientes con afectación ganglionar, con una reducción del 30 % del riesgo de muerte.

En el contexto de la adyuvancia, dos estudios han comparado ambas estrategias. En el NSABP-B30, 5351 pacientes fueron aleatorizadas a recibir 4 ciclos de AC seguido de 4 ciclos de Docetaxel x 4, 4 ciclos de Adriamicina + Docetaxel (AT) o 4 ciclos de TAC. El brazo secuencial mostró una mayor SLE, con una reducción del 17 % del riesgo de recaída frente a TAC y del 20 % frente a AT. Sin embargo, no hubo diferencias en supervivencia global frente a TAC ( $p=0.086$ ) aunque sí frente a AT ( $p=0.034$ ). El mayor problema es que las pacientes del brazo secuencial recibieron 8 ciclos de tratamiento por tan sólo 4 en el de tratamiento concomitante. Por ello, no podemos asegurar que realmente sea mejor el tratamiento secuencial sino que probablemente 4 ciclos no sea el número más adecuado. <sup>(390)</sup> En esa línea, el estudio BCIRG-005 aleatorizó a 3298 pacientes a recibir el mismo esquema de tratamiento

secuencial que en el caso anterior y se comparó con 6 ciclos de TAC. En esta ocasión, no se observaron diferencias en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (79 vs 79 %;  $p=0.98$ ) ni supervivencia global (88 vs 89 %;  $p=0.37$ ).  
(235)

En base a estos datos, se plantea como opción más razonable la utilización de un esquema de antraciclinas y taxanos. Con respecto a la utilización de un esquema secuencial o en concomitancia se evaluaron los datos de la literatura al respecto, tanto en enfermedad avanzada como en estadios precoces (neoadyuvancia y adyuvancia).

De los estudios en enfermedad avanzada podemos extraer que los esquemas secuenciales son al menos tan eficaces como los de tratamiento concomitante en términos de supervivencia libre de progresión y global, aunque algo inferiores en tasa de respuesta. (224-226) El mayor problema de los esquemas de combinación fue su mayor toxicidad.

En neoadyuvancia, varios estudios han evaluado la tasa de respuesta con combinaciones de antraciclinas y taxanos. El estudio Geparduo evaluó la combinación 4 ciclos de Adriamicina –Docetaxel frente a la secuencia 4 ciclos de AC seguido de 4 ciclos de Docetaxel. En este caso, el tratamiento secuencial fue superior a la combinación (14.3 vs 7 %;  $p=0.01$ ). Si bien, hemos de tener en cuenta que las pacientes que recibieron tratamiento secuencial recibieron una mayor dosis total de Adriamicina y Docetaxel que en la combinación, en el que tan sólo se administraron 4 ciclos. (268) Algo parecido se llevó a cabo en el estudio de Millar, en el que se comparan 6 ciclos de quimioterapia secuencial a dosis plenas de forma quincenal (3 ciclos de Adriamicina 75 mg/m<sup>2</sup> seguido de 3 ciclos de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>) frente a 4 ciclos de tratamiento concomitante de forma trisemanal (Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, en este caso no se observaron diferencias en tasa de respuesta y RCP que justifiquen que una estrategia sea mejor que la otra.(270)

El estudio Gepartrio, tomó como esquema la administración neoadyuvante de 6 ciclos de tratamiento con esquema TAC. Tras el 2º ciclo y en función de la

respuesta, las pacientes continuaban con el mismo esquema o seguían con un esquema de resistencia no cruzada. El subgrupo de pacientes consideradas respondedoras tras el segundo ciclo, fueron aleatorizadas a recibir 4 o 6 ciclos más de tratamiento con el mismo esquema. Las tasas de respuestas obtenida con 6 ciclos de TAC fue del 23.5 % frente a 21.5 % cuando se administraron 8 ciclos. Las diferencias no fueron significativas. (274)

En base a la literatura podemos concluir que el tratamiento secuencial con antraciclinas y taxanos es tan eficaz como un esquema concomitante. El administrar 6 ciclos de tratamiento combinado es tan eficaz como 8, y parece equivalente a la secuencia. Por ello, y en vista de que la evaluación por PET se iba a llevar a cabo de forma precoz, se plantea como opción más razonable un esquema de combinación con la intención de poder testar las 2 familias de fármacos a la vez.

De los posibles esquemas en combinación, decidimos utilizar TAC por presentar una elevada eficacia. En un estudio fase II con 54 pacientes había obtenido una tasa de respuestas del 77 % con un 6 % de respuestas completas clínicas y un tiempo a la progresión de 42 semanas. (223) En neoadyuvancia, el estudio del grupo alemán Gepartrio que incluyó 2072 pacientes con tumores cT2-4N0-3 obtuvo una tasa de respuestas completas patológicas del 23.5 % cuando se utilizaron 6 ciclos de TAC. (274) El mayor problema de este esquema de tratamiento es la elevada tasa de neutropenia febril. Por ello, se asoció de forma profiláctica Pegfilgrastim el día 2 de ciclo y antibioterapia con Ciprofloxacino los días 5-12, tal y como viene siendo habitual en la práctica clínica.

Con respecto a los tumores con expresión de Her-2, tan sólo se incluyeron 2 casos como se ha comentado previamente. Esto es debido a los resultados, sobretodo de los estudios fase III publicados por Buzdar y Gianni, en los que se observó un incremento significativo de la tasa de respuestas completas patológicas cuando se asociaba terapia anti-Her2. En el estudio de Buzdar (283), asociar Trastuzumab a un esquema basado en antraciclinas y taxanos obtuvo una tasa de RCP del 65.3 % frente al 26.3 % en las tratadas con quimioterapia exclusivamente. Lo mismo se observó en el estudio Noah, en el que asociar

Trastuzumab duplicó la tasa de RCP (43 vs 22 %;  $p=0.016$ ). (284) En base a estos datos, consideramos que TAC no era el esquema de tratamiento más adecuado para esta población de pacientes, sobretodo teniendo en cuenta que no se podía concomitar con Trastuzumab por su inaceptable potencial cardiotoxicó.

Los dos casos incluidos con sobreexpresión de Her-2 correspondieron a 2 pacientes con Herceptest equívoco (++)/+++), en los que el resultado de la FISH se demoró y se consideró no adecuado retrasar el tratamiento. Dada la presencia de respuesta clínica tras el primer ciclo se decidió continuar con el mismo tratamiento y el Trastuzumab se administró posteriormente de forma adyuvante.

En la siguiente tabla se muestra el esquema de tratamiento seleccionado en otros estudios que han evaluado el papel del FDG-PET en la valoración de la respuesta a terapia sistémica primaria. Como se puede observar, existe una gran heterogeneidad entre estudios, e incluso dentro de un mismo trabajo se utilizaron varios esquemas distintos. El número de ciclos también fue variable en un rango de entre 4 y 8. Un porcentaje elevado de estos trabajos utilizó esquemas de tratamiento secuencial basados en antraciclinas seguido de taxanos. No se ha identificado ninguna publicación en el que se haya utilizado el mismo esquema de tratamiento que en nuestro trabajo (tan sólo 6 % de las pacientes en la publicación de Kim). Con respecto a nuestro trabajo, podemos destacar que se trata de un estudio en el que la homogeneidad es elevada, al haberse utilizado el mismo esquema en todas las pacientes y durante todo el tratamiento.

Autor	Esquema de tratamiento seleccionado
Wahl	Ciclofosfamida +Adriamicina+ 5-FU+Metotrexate +Tamoxifeno
Bassa	FAC x 4-6 ciclos
Schelling	Epirrubicina asociado a Ciclofosfamida (17p) o Paclitaxel x 4 (5p)
Smith	CVAPx 4 seguido de CVAP o Doc x 4
Kim	AC,AD,AC-D o DX
Rousseau	FECx6 (78%) o FECx3-Dx3
Berriolo-Riedinger	FECx4 o ET x 6 o CEX x 6 o TCH x 6
Duch	Epirrubicina+Ciclofosfamida asociando Taxanos si N+
Kumar	CAFx6
Jung	AC o DC x 4
Schneider	FECx4-Dx4 vs Dx4-FECx4
Martoni	Antraciclinas + taxanos (6-8 c)
Kearn	Adriamicina y Docetaxel
Koleshnikov	FEC x3-Docetaxel x 3
Koolen	Diferentes esquemas según fenotipo
Seon Park	AD x3-6 o Trastuzumab-Pacl-Gem
Ueda	EC x4- D x4 (54.5%) o Paclitaxel x 12 (43.6%)
Groheux	EC x 4- D x 4 o EC x 6
Andrade	AC x 4 (2p), AC x 4 – Taxano(27 p), FAC (1p), AC x 4-THx4 (9p),TCH(1p)
Buchbender	Múltiples esquemas
Hatt	EC x 4- Docetaxel x 4 +/-Trastuzumab
Gebhart	Trastuzumab vs Lapatinib vs Trastuzumab + Lapatinib
Garcia	Docetaxel 100 mg/m2 x 4-6 ciclos +/-Trastuzumab

A continuación se revisan los esquemas utilizados en las diferentes publicaciones:

En el primer estudio publicado por Wahl se utilizó un esquema de tratamiento que combinaba quimioterapia con hormonoterapia. <sup>(356)</sup> Ésta maniobra no se considera estándar en la práctica clínica habitual en la actualidad, ya que la

asociación de ambas estrategias no ha demostrado ser superior a quimioterapia sola. Dos trabajos posteriores (Bassa y Kumar) optaron por utilizar un esquema basado en antraciclinas sin taxanos. <sup>(357,365)</sup> En el caso de Schelling, la mayor parte de las pacientes recibieron tratamiento con antraciclinas (EC) y en tan sólo en el 22 % de los casos se asociaron taxanos de forma concomitante (Epirrubicina + Paclitaxel). <sup>(358)</sup> Otro dato relevante es que un 28.5 % de las pacientes fueron a cirugía habiendo recibido tan sólo 3 ciclos de los 4 programados. Con respecto al estudio de Smith podemos destacar que todas las pacientes recibieron 4 ciclos con CVAP y que los 4 restantes se decidieron en función de la respuesta. <sup>(359)</sup> Aquellas pacientes con respuesta clínica continuaron con otras 4 dosis del mismo esquema basado en antraciclinas. En caso de progresión o no respuesta, se modificó a 4 ciclos de Docetaxel. En todos los casos, la cirugía se llevó a cabo tras los 8 ciclos.

El trabajo publicado por Kim incluyó una muestra muy heterogénea en la que se evaluaron diferentes esquemas de tratamiento. <sup>(361)</sup> El 40 % de los casos recibió antraciclinas (AC), el 14 % la combinación de antraciclinas y taxanos concomitante (6 % esquema TAC). Llama la atención que el 42 % de las pacientes fue tratada con Docetaxel + Capecitabina. El resto de las pacientes recibieron Paclitaxel en monoterapia (2%) y Carboplatino-Paclitaxel (2%).

En el caso de Rousseau ocurre algo similar a lo observado en el estudio anterior. <sup>(362)</sup> Los esquemas de tratamiento fueron muy variables. EL 46.8 % recibió 6 ciclos de un esquema con antraciclinas (FEC-100). El 35.9 % fueron tratadas con antraciclinas y taxanos con 2 posibles combinaciones: 3 ciclos de Docetaxel seguido de 3 ciclos de Epirrubicina + Docetaxel o 3 ciclos de FEC-100 seguido de 3 ciclos de Docetaxel . El resto de las pacientes recibieron la combinación de Epirrubicina, Ciclofosfamida y Capecitabina.

Jung publicó los datos de una cohorte de pacientes que provenían de un estudio fase III de mayor tamaño. En este caso no se utilizó la combinación de antraciclinas y taxanos sino que se compararon ambas familias de fármacos ( AC vs Docetaxel + Capecitabina x 4 ciclos). <sup>(366)</sup>

Más complejo es el estudio llevado a cabo por Schneider. <sup>(367)</sup> En esta ocasión se trata de un estudio comparativo en el que todas las pacientes recibieron antraciclinas y taxanos de forma secuencial. La peculiaridad en este caso es que todas las pacientes recibieron 4 ciclos de FEC-100 y otros 4 de Docetaxel en ese orden o a la inversa. Con ello se intentó determinar si había diferencias en tasa de RCP y en la predicción de la respuesta por PET tras el 4º ciclo en función del orden en el que se administró la quimioterapia.

Otro planteamiento distinto fue el llevado a cabo por Kearn. <sup>(370)</sup> En esta ocasión, se administró un esquema basado en antraciclinas y taxanos concomitantes (Adriamicina + Docetaxel). La peculiaridad la encontramos en que los 6 ciclos de tratamiento se dividieron en 3 de forma neoadyuvante y posteriormente los restantes de forma adyuvante tras la cirugía.

Más homogéneo es el estudio publicado por Koleshnikov. <sup>(371)</sup> En este caso todas las pacientes recibieron 3 ciclos de FEC-100 seguido de otros 3 de Docetaxel. De forma similar, Ueda utilizó un esquema secuencial basado en 4 ciclos de Epirrubicina + Ciclofosfamida y tras ellos las pacientes recibieron otros 4 ciclos de Paclitaxel semanal o Docetaxel trisemanal. <sup>(374)</sup>

Una serie de estudios plantearon esquemas de tratamiento distintos en función de la expresión de Her-2 o según el fenotipo tumoral. En los trabajos comentados anteriormente, pese a que en muchos de ellos tenemos información sobre la presencia de un porcentaje de tumores con sobreexpresión de Her-2, no se administró tratamiento con Trastuzumab.

Berriolo-Riedinger definió el esquema de tratamiento basándose en la sobreexpresión o no de Her-2. <sup>(363)</sup> Las pacientes Her-2 + recibieron 6 ciclos de Trastuzumab en combinación con Docetaxel y Carboplatino (TCH). En caso de ser negativo las opciones fueron 4 ciclos de FEC, 6 ciclos de Epirrubicina + Docetaxel o 6 ciclos de Epirrubina + Ciclofosfamida y Capecitabina.

El trabajo de Seon Park se llevó a cabo con un total de 32 pacientes. En esta ocasión todas las pacientes Her-2 negativo recibieron tratamiento con la combinación Adriamicina + Docetaxel. <sup>(373)</sup> De estas,  $\frac{3}{4}$  partes recibieron tan

sólo 3 ciclos y en el 25 % restante el número de dosis fue 6. Las pacientes Her-2 positivo recibieron 6 ciclos de Trastuzumab en combinación con Paclitaxel y Gemcitabina.

El 25 % de las pacientes incluidas en el estudio de Andrade recibieron terapia anti-Her2 (4 ciclos de AC seguido de Docetaxel + Trastuzumab o TCH).<sup>(375)</sup> En aquellas pacientes Her-2 negativo el esquema elegido en la mayor parte de las pacientes fue 4 ciclos de AC seguido de 4 ciclos de Docetaxel o Paclitaxel. En un pequeño subgrupo de pacientes correspondiente al 7.5 % de la cohorte, se administraron antraciclinas sin taxanos (AC o FAC). Por su parte, en los trabajos de Hatt y García se asoció Trastuzumab en las pacientes con sobreexpresión de Her-2. En el primero, el esquema de tratamiento del estudio fue 4 ciclos de EC seguido de 4 ciclos de Docetaxel.<sup>(379)</sup> El Trastuzumab se asoció durante el tratamiento con Docetaxel. En el segundo, todas las pacientes recibieron Docetaxel en monoterapia x 4 o 6 ciclos asociado a Trastuzumab en función del estatus de Her-2.<sup>(380)</sup>

Más complejo y heterogéneo es el caso del estudio de Koolen.<sup>(372)</sup> En esta ocasión la decisión del tratamiento a administrar se llevó a cabo en función, no sólo del estado de Her-2, sino del fenotipo tumoral. Así pues, todas las pacientes RH+/Her-2negativo recibieron de entrada 6 ciclos de antraciclinas con AC en esquema de densidad de dosis seguido de Docetaxel + Capecitabina. Los tumores triple negativo recibieron una combinación de Carboplatino + Thiotepa + Ciclofosfamida. Por último, aquellas que sobreexpresaron Her-2 recibieron Carboplatino + Paclitaxel en combinación con Trastuzumab.

Finalmente, 2 estudios incluyeron subtipos de tumores concretos. Por un lado, Groheux incluyó pacientes con tumores triple negativos exclusivamente. En este caso los esquemas elegidos fueron 6 ciclos de EC o 4 ciclos de EC seguido de 4 ciclos de Docetaxel.<sup>(376)</sup> En el otro, Gebhart publicó los datos de un subgrupo de pacientes que provenían del estudio Neo-altto.<sup>(378)</sup> Todas ellas presentaban sobreexpresión de Her-2. El tratamiento utilizado en este caso no incluyó quimioterapia durante las 6 semanas en las que se realizaron las evaluaciones por PET. Durante esta fase, las pacientes recibieron terapia anti-

Her 2 basada en Trastuzumab, Lapatinib o la combinación de ambos. Una vez finalizada esta parte del estudio, a todas las pacientes se les asoció Paclitaxel semanal junto con la terapia anti-Her2 que estuviesen recibiendo.

## 2. MOMENTO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE CONTROL POR PET

El valor de la PET en la evaluación de respuesta es ampliamente conocida. En la mayoría de estudios en enfermedad avanzada se ha utilizado para monitorizar la respuesta al tratamiento. En la práctica habitual esta técnica no ha desbancado a otras pruebas de imagen como la TAC en este escenario.

Sin embargo, donde parece que la PET puede ser más útil es en la detección precoz y predicción de respuesta tumoral en la terapia sistémica primaria. Al tratarse de una técnica que evalúa el metabolismo tumoral, los cambios detectables suelen ser más precoces que con las pruebas de imagen convencionales. La PET presenta una serie de limitaciones que hacen difícil su utilización en la práctica habitual. Hasta la fecha no se ha determinado con precisión el mejor punto de corte de reducción del SUV para predecir la respuesta completa patológica. Lo mismo ocurre con el momento de la evaluación. No existe un consenso en cual es el mejor momento para llevar a cabo la PET de control. Esto se debe a la gran heterogeneidad observada en la literatura y la escasez de datos sólidos como se revisará posteriormente.

En el momento que se diseñó nuestro estudio, la literatura sobre el tema era escasa. Los estudios publicados por Gennari y Wahl parecían indicar que la realización del control el día + 8 del primer ciclo podía ser óptima. En caso de confirmarse esta premisa, las pacientes se beneficiarían de saber si el tratamiento va a ser eficaz con tan sólo 1 ciclo de quimioterapia.

En el estudio de Gennari en enfermedad avanzada se llevó a cabo la reevaluación por PET el día +8 del primer ciclo y tras 6 ciclos. (352) Las

diferencias entre respondedoras y no respondedoras fueron patentes tras 8 días de la administración del primer ciclo.

Wahl evaluó de forma precoz la respuesta por PET en 11 pacientes. Se llevaron a cabo controles del SUV en diferentes momentos del tratamiento: día +8, +21, +42 y +63 del inicio de tratamiento. <sup>(356)</sup> Las 8 pacientes que obtuvieron una respuesta, ya fuese patológica completa o parcial, presentaron una reducción significativa del SUV siendo posible predecir la respuesta desde el día + 8.

Estudios publicados posteriormente a la toma de decisiones para diseñar nuestro estudio, muestran otras alternativas al 8º día post tratamiento. A continuación se revisa la literatura disponible hasta la fecha. La tónica general es la presencia de una gran variabilidad en el momento que se evalúa la respuesta metabólica. En la gran mayoría de los trabajos, se lleva a cabo el control en momentos más tardíos del ciclo e incluso en algunos casos se realizaron diferentes determinaciones. En muchas ocasiones, lo que se plantea no es un momento exacto sino la realización de la PET dentro de un rango de tiempo. En nuestro caso y para homogenizar los resultados se planteó realizar ambas determinaciones en un momento fijo, la primera el día previo al inicio de la quimioterapia y el control a los 8 días del primer ciclo de tratamiento.

En la siguiente tabla se puede observar el momento de realización del PET/PET-TAC en la literatura disponible en el momento de la revisión bibliográfica:

Autor	Momento de realización PET control
Wahl	d 8, 21,42,63
Bassa	Tras C1(d+10),mitad QT y final
Schelling	Tras c1 y c2
Smith	Tras c1,c2, c5 y c8
Kim	Antes y tras fin QT
Rousseau	Tras c1,c2,c3,c6
Berriolo-Riedinger	Tras c1 (justo preC2)
Duch	Tras c2
Kumar	Tras c2
Jung	Tras c4
Schneider	Tras c4 y c8
Martoni	Tras c2, c4 y al final del tratamiento
Kearn	C1D15
Koleshnikov	21 dias tras c1
Koolen	Tras 6-8 semanas
Seon Park	C1D18
Ueda	Tras C4 y fin QT
Groheux	Tras C2
Buchbender	Tras C2
Andrade	Tras C2
Garcia	Al final de QT
Hatt	Tras C2
Gebhart	Tras 2 y 6 semanas

Como se ha comentado con anterioridad, varios de los estudios publicados evaluaron el papel de la PET en diferentes momentos del tratamiento. Dada la variabilidad observada, es difícil sacar conclusiones de cual es el mejor momento para llevar a cabo la evaluación de respuesta precoz.

Diversos estudios realizaron determinaciones seriadas con la intención de contestar esta cuestión. El estudio de Wahl previamente mencionado, evaluó la predicción de respuesta en 4 momentos distintos.<sup>(356)</sup> La conclusión que se extrae es que las pacientes respondedoras son identificadas de forma precoz y en este caso desde el día + 8 del primer ciclo. Las 8 pacientes que presentaron respuesta patológica completa o parcial fueron identificadas de forma correcta desde la primera evaluación. Ninguna de las pacientes considerada no respondedora obtuvo una variación significativa del SUV en ninguna de las evaluaciones posteriores. En un trabajo posterior publicado por Schelling, la reevaluación tras el primer y el 2º ciclo conseguían excelentes resultados en la predicción de respuesta. <sup>(358)</sup> Los autores concluyen que la sensibilidad es mayor cuanto más precoz y sin embargo, los mejores datos de especificidad se obtienen en el 2º ciclo. La concordancia diagnóstica fue ligeramente superior en la evaluación tras la 2ª dosis de tratamiento (91 vs 88 %). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Rousseau. <sup>(362)</sup> Al igual que en el anterior caso, la rentabilidad de la técnica parece ser mayor cuando se lleva a cabo una vez administrado el 2º ciclo que tras el primero. Por último, Smith evaluó como puntos de corte el previo a la administración del 2º ciclo y una vez recibido el 5º. <sup>(352)</sup> Nuevamente parece que el uso precoz de la técnica aporta mayor beneficio.

Un par de estudios han evaluado la utilidad del PET a la mitad de tratamiento y al final. <sup>(374,367)</sup> Interesantes son los datos del estudio de Schneider donde se utilizó 4 ciclos de FEC seguido de Docetaxel o a la inversa, y el control se realizó tras la primera parte del tratamiento. Como se comentará con más detalle más adelante, se observaron diferencias en sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en función del esquema con el que se comenzase.

Las publicaciones de Jung y García tienen en común que se pueden considerar dos estudios más orientados a la detección de enfermedad residual una vez

finalizada la QT que de predicción de respuesta. (366,380) En ambos la evaluación se llevó a cabo una vez finalizada la neoadyuvancia.

El metaanálisis de Wang publicado en 2011 analizó 19 estudios con un total de 786 pacientes. (381) La conclusión a la que se llega en este análisis es que el valor predictivo de respuesta de la PET/PET-TAC es superior cuando se lleva a cabo la reevaluación tras el primer o segundo ciclo que cuando se realiza en el 3º o posterior. Por último, el metaanálisis de Fabian Mghanga publicado en 2013, con un total de 745 pacientes evaluadas concluyó que el mejor momento para llevar a cabo la evaluación es tras el 2º ciclo y no de forma más precoz. (383)

### 3. PUNTO DE CORTE SELECCIONADO

El punto de corte óptimo en este tipo de estudios también es objeto de controversia. Dada la heterogeneidad de los diferentes trabajos publicados, ha sido imposible concluir cual es el mejor corte en la reducción del SUV de cara a predecir la respuesta.

En nuestro trabajo inicialmente se planteó un punto de corte del 55 % de reducción del SUV como objetivo. Se seleccionó en base a los resultados del estudio de Schelling publicado en el año 2000. <sup>(358)</sup> En ese caso, una  $\Delta$ SUV del 55 % era la que obtenía una mayor AUC en la curva ROC y una concordancia con la respuesta patológica de un 88 % y 91 % tras el primer y segundo ciclos respectivamente. Dado lo precoz de la evaluación por nuestra parte, se planteaba la posibilidad de que éste no fuese el mejor punto de referencia. Por ello, se había previsto una evaluación precoz de los resultados con la intención de poder determinar otras posibilidades siguiendo un orden decreciente (50 y 45 %). Tras 12 pacientes y 4 RCP obtenidas objetivamos que una  $\Delta$ SUV  $\geq$ 45 % era capaz de identificarnos a 3 de estas 4 respuestas. Por ello decidimos continuar el estudio con este punto de corte. Posteriormente se determinó el mejor valor de  $\Delta$ SUV mediante una curva ROC.

Cuando revisamos la literatura existente hasta la fecha, observamos que en la mayoría de estudios no existe un punto de corte prefijado sino que éste viene determinado por el AUC de la curva ROC. El estudio que guarda más similitudes en este punto con nuestro trabajo es el de Martoni, en el que se analizaron 3 valores de  $\Delta$ SUV (45, 50 y 55%). Los autores concluyen que una reducción del 50 % del SUV basal tras el 2º ciclo es el que mejor se ajusta a la respuesta patológica. Los resultados del mejor punto de corte según la curva ROC serán objeto de análisis más exhaustivo en un apartado posterior.

## 4. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

A continuación se evalúan los resultados de nuestro estudio y se comparan con la literatura disponible hasta la fecha.

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

En la siguiente tabla se observan las características de las pacientes incluidas en otros estudios que evaluaron la utilidad del PET/PET-TAC en la evaluación/predicción de respuesta a terapia sistémica primaria.

Autor	N	Edad	Estadio	Histología	RH/Her-2	N + clinica
Wahl	11	ND	T>3 cm	CDI 63.6 %	ND	ND
Bassa	16	44(31-60)	II-III	CDI 88 %	ND	87.5 %
Schelling	22	50(41-60)	CMLA	CDI 92%	ND	ND
Smith	30	49(31-72)	>3cm o N2	CDI 90 %	ND	32.25 %
Kim	50	46 (27-68)	CMLA	CDI 94 %	RE+: 52 % RP+: 26 %	ND
Rousseau	64	49(33-75)	II-III	CDI 92%, CLI 8%	RE+: 56 % RP+: 48 % Her-2 +: 23 %	ND
Berriolo-Riedinger	47	48+/9	Tm grandes o CMLA	CDI 98 %	ND	ND
Duch	50	57(32-82)	>3cm	CDI 90 %	ND	ND
Kumar	23	45(25-60)	CMLA	CDI 96 %	ND	78.2 %

Jung	66	44(21-64)	II-III	ND	RE 56 % RP 36.3 % Her-2 40.9 %	100 %
Schneider	60	50(30-70)	T2-4N0-2	CDI 83 % CLI 12 %	RE: 61.6 % RP: 43.3 % Her-2: 41.6 %	ND
Martoni	34	48(31-72)	T2-4N0-3 o M1	CDI 65 % 32 % ND	REyP+: 41 %, 18 % RE+RP-, RH:-38 % Her-2 +:21 %	69 %
Kearn	78	45(29-64)	II-III	CDI 94.9 %	RE: 48.71 % RP: 38.16 % Her-2+:21.79 % Triple negativo: 33.33%	ND
Koleshnikov	63	49 (30-70)	No CC	CDI 96 %	RE 53 % RP 36.6 % Her-2 20 %	38 %
Koolen	98	47 (27-68)	>3 cm o N+	CDI 90.8 %	RE+/Her-2 -: 45.91 % Her-2+: 25.51 % Triple negativo: 28.7%	N+: 85.7%
Seon Park	32	45 (28-67)	CMLA	CDI 96.87 % Mucinoso 3.13 %	RE +: 43.75 % RP+: 40.62 % Her-2+: 28.1 %	ND
Ueda	110	55+/-9.8	II-IV	CDI 98.2 %	RE +: 68.6 % RP+: 50 % Her-2+:23.6%	N+: 69.1 %

Groheux	20	51 (22-78)	II-III	CDI 90 %	TN: 100 %	N+: 65 %
Buchbender	26	46.9(28-75.4).		CDI 80.7 %	RE+: 61.5 % RP+: 61.5 % Her-2: 19.23 % TN: 19.23 %	ND
Andrade	40	41.9 (27-64)	T2-4 o N2-3	CDI 100 %	RE + 60 % RP + 47.5 % Her-2 + 30 %	N+: 85 %
Hatt	55	ND	IIA-IIIC	CDI 88 %	RE+: 59 % Her-2 +: 23.5 % TN: 25.5 %	ND
Garcia	43	50(27-71)	II-III	CDI 90.7 %	Luminal A:23.3 % Luminal B: 30.2 % TN: 23.3 % Her-2 +: 23.3 %	N+: 70 %
Gebhart	86	ND	II-III	ND	RH: 55.8 % Her-2: 100 %	67.5 %
Lao	42	46 (30-66)	II-IIIA	CDI 83.3 %	Luminal A: 7.1 % Luminal B: 61.9 % Her-2: 4.8 % TN: 26.2 %	54.76 %

En nuestro estudio fueron incluidas 42 pacientes con una mediana de seguimiento de 53 meses (3-80). La mediana de edad fue de 46 años (30-66). Un 47.6 % de las pacientes se encontraban en un rango de edad que comprendía los 40 y los 50 años, y 31 pacientes (73.8 %) eran premenopausicas. Como se puede observar en la tabla, la mediana de edad de nuestra población no difiere de la observada en la mayoría de estudios publicados. Ésta cifra se encuentra entre los 40 y los 55 años, a excepción del

estudio de Duch en el que la mediana de edad de las pacientes era ligeramente superior (57 años). No es de extrañar esta situación ya que, por norma general, la quimioterapia neoadyuvante es de elección en pacientes jóvenes y con un buen estado previo de salud. Sin embargo, en las pacientes de mayor edad, la cirugía o incluso la hormonoterapia primaria en caso de tratarse de tumores con expresión de receptores hormonales suele ser la primera opción terapéutica. En nuestro trabajo limitamos la inclusión a menores de 65 años al considerar el esquema quimioterápico TAC no recomendable por encima de dicha edad por la toxicidad que provoca.

En cuanto al subtipo tumoral, 35 p (83.3 %) fueron carcinomas ductales infiltrantes y 7p (16.6%) carcinomas lobulillares. No se incluyeron tumores de otros subtipos histológicos menos frecuentes. La mayor parte de los estudios incluyeron una proporción de alrededor del 90 % de carcinomas ductales infiltrantes. Llama la atención el estudio de Andrade en el que el 100 % de los casos (40 p) fueron carcinomas ductales infiltrantes.<sup>(375)</sup> En el extremo opuesto tenemos el estudio de Wahl en el que la proporción fue inferior a lo habitual (63 %), si bien se ha de tener en cuenta que en este trabajo tan sólo se incluyeron 11 pacientes, por lo que la población no es muy representativa de lo que podemos observar en la práctica habitual.<sup>(356)</sup>

En nuestro estudio, 13 tumores (31 %) fueron de alto grado (G3), 24 t (57.1 %) de grado intermedio (G2) y tan sólo 5p (11.9 %) presentaron tumores de bajo grado nuclear (G1). En lo que respecta al ki-67, 28 p (68 %) presentaron tumores con un ki-67 elevado (>30 %). Estos datos no están disponibles en la mayoría de publicaciones, por lo que no se puede llevar a cabo una valoración comparativa al respecto.

En el 69 % (29p) existió positividad para el receptor de estrógeno y en un 61.9 % (26p) para el de progesterona. Con respecto al Her-2, se incluyeron tan sólo 2 pacientes (4.8 %) quedando este subgrupo infrarrepresentado en nuestro trabajo. Como se ha comentado con anterioridad, se consideró la no inclusión de estas pacientes en base a que el esquema de tratamiento no incluía

Trastuzumab al existir datos que desaconsejaban su administración concomitante con antraciclinas

La proporción de positividad para los RH esta dentro de lo que podemos observar en la población general con carcinoma de mama. En los primeros estudios publicados, no se disponen de datos de la inmunohistoquímica de las pacientes. En la mayoría de los trabajos, en los que se dispone de esta información, observamos una positividad para el receptor de estrógeno por encima del 50 %, llegando hasta el 68.6 % en el estudio de Ueda.<sup>(374)</sup> Este último, es el que incluyó una población más parecida a la nuestra en cuanto a RE. En relación al receptor de progesterona existe una variabilidad mayor. Nos encontramos casos como el estudio de Kim en el que tan sólo el 26 % presentaban positividad.<sup>(361)</sup> En el extremo opuesto se encuentra el trabajo de Buchbender con un 61.5 %. <sup>(377)</sup> Esto último es muy similar a lo observado en nuestra cohorte de pacientes. Por último, y con respecto a Her-2 nos encontramos nuevamente datos muy variables. Se considera que la sobreexpresión de Her-2 se encuentra en torno al 15-20 % de los cánceres de mama. En los estudios donde esta información esta disponible observamos una sobreexpresión de Her-2 por encima de lo habitual, salvo en las publicaciones de Koleshnikov (20 %) y Buchbender (19.23%).<sup>(371,377)</sup> Especialmente elevada es la proporción de pacientes con sobreexpresión de Her-2 en los estudios de Jung (40.9 %) y Schneider (41.6 %).<sup>(366, 367)</sup> Esto último es de especial importancia, teniendo en cuenta que en ninguno de los dos trabajos se administró terapia anti-Her2. Por último, el estudio de Gebhart sólo incluyó pacientes con sobreexpresión de Her-2.<sup>(378)</sup> No hemos de olvidar que se trataba de una cohorte que provenía del estudio neo-altto y que fue diseñado para determinar el valor del doble bloqueo con Lapatinib y Trastuzumab en el contexto de la neoadyuvancia. Como dato de interés es que la evaluación por PET se realizó durante las 6 semanas en las que las pacientes sólo recibieron terapia anti-Her2 sin quimioterapia (Trastuzumab vs Lapatinib vs la combinación).

Respecto al subtipo tumoral, 3 p (7.1 %) fueron clasificadas como tumores luminal A, 26 p (61.9 %) como luminal B, 2 p (4.8 %) como Her-2 y 11p (26.2

%) fueron triple negativo (no necesariamente basal like). La mayoría de los trabajos disponibles en la literatura no incluyen datos sobre clasificación fenotípica. En muy pocas publicaciones se aportan datos sobre la clasificación fenotípica de los tumores. El estudio de Groheux incluyó 20 pacientes y todas ellas presentaban tumores triple negativo.<sup>(376)</sup> Los 43 casos del estudio de García se clasificaron de la siguiente forma: 23.3 % fueron luminal A , 30.2 % luminal B, 23.3 % Triple negativo y 23.3 % Her-2 +.<sup>(380)</sup> De la publicación de Kearn podemos extraer que 1/3 de las pacientes presentaban tumores triple negativo.<sup>(370)</sup> Por último, las 86 pacientes del estudio Neo-altto presentaron positividad para receptores hormonales en el 55.8 %, considerándose entonces tumores luminales B. El 43.2 % restante se clasifican como fenotipo Her-2 al no expresar RH y sí Her-2.<sup>(378)</sup>

El tamaño medio del tumor primario medido por exploración física, mamografía y RMN al diagnóstico fue de 47.21, 27.80 y 39.31 mm respectivamente. En 18 p (42.9%) se consideró la evaluación axilar N0 clínico al diagnóstico por ECO-PAAF. Por tanto, la tasa de afectación axilar clínica al diagnóstico fue del 57.1 %. Cuando analizamos la literatura observamos nuevamente una amplia heterogeneidad. Varios estudios no presentan datos sobre estatus axilar clínico al diagnóstico. En los casos que está disponible esta información observamos elevadas tasas de N+. La mayor parte de los trabajos incluyeron poblaciones con afectación axilar por encima del 65 %, como podemos observar en los trabajos de Groheux (65 %), Gebhart (67.5 %), Martoni (69%), Ueda (69.1 %), Garcia (70 %), Kumar (78.2 %), Andrade (85%), Koolen (85.7 %), Bassa (87.5 %) y Jung (100 %). En el extremo opuesto nos encontramos 2 estudios, Smith y Koleshnikov, con tasas de afectación axilar clínica del 32.25 y 38 % respectivamente.

En lo referente a la clasificación por estadios, 13 p (31 %) fueron clasificadas como estadio IIA, 17p (40.5 %) como estadio IIB y 12 p (28.6 %) como estadio IIIA clínicos. Una proporción importante de los estudios publicados no presentan datos sobre el estadio clínico de las pacientes. En el trabajo de Berriolo-Riedinger, un 43 % de las pacientes presentaban tumores T3 clínicos y en el 62 % eran N+.<sup>(363)</sup> El estudio de Duch incluyó un 76 % de tumores en

estadio IIB, siendo la proporción de estadios IIIA, IIIB y IIIC del 18, 2 y 4 % respectivamente.<sup>(364)</sup> Por su lado Kumar incluyó la misma proporción de estadios IIB y IIIA (21.7%), siendo el 56.6 % restante estadios IIIB.<sup>(365)</sup> Martoni publicó los datos de 34 pacientes, de los cuales un 18 % presentaban estadio IV con afectación oligometastásica.<sup>(368)</sup> El resto de casos incluidos fueron estadios IIA (26 %), IIB (18%), IIIA (23%) y IIIB (15 %). De forma similar, Ueda publicó un trabajo en el que se permitió la participación a un 11.8 % de pacientes con enfermedad metastásica, si bien la mayor parte de las pacientes presentaban tumores en estadio II (70 %).<sup>(369)</sup> El 18.2 % restante fueron estadios III. Kearn presentó una cohorte en la que la mayor parte fueron estadios IIIA (60.3 %). La proporción de estadios IIA, IIB, IIIB y IIIC fue del 13, 14.1, 16.7 y 7.7 % respectivamente.<sup>(370)</sup>

## 4.2 VALORACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA

En nuestro estudio se han utilizado los criterios de respuesta patológica de Miller & Payne. En base a éstos, se consideraron 2 supuestos de cara a valorar la respuesta: en primer lugar se ha utilizado el criterio de respuesta completa patológica como la ausencia de tumor infiltrante en mama y axila para valorar el objetivo principal. Por otro lado, para el análisis de supervivencia se ha hecho la distinción de buenas respondedoras (G4-5 de M&P) y no respondedoras (G1-2 de M&P). El grupo de respuesta local G3 (disminución de la celularidad entre un 30 y 90 %) al ser un grupo tan heterogéneo se ha evaluado aparte.

La tasa de RCP obtenida en nuestra población fue del 26.2 % (11 p). Todas las pacientes que presentaron una respuesta G5 en el tumor primario presentaron ausencia de tumor en axila. 20 p (47.6 %) fueron consideradas como buenas respondedoras (ausencia de >90 % del tumor infiltrante). 11 p (26.2 %) fueron agrupadas en la categoría de no respondedoras (respuesta <30 %).

Cuando analizamos la respuesta completa en función del fenotipo del tumor obtenemos: 3 (27.27 %) de ellas fueron obtenidas en tumores clasificados como luminal B, 7 (63.3%) correspondieron a triple negativo y 1 (9%) a tumores con sobreexpresión de Her-2. No hubo respuestas completas en los tumores luminal A. Si revisamos cada uno de los fenotipos por separado vemos que un 0 % (0/3) de los tumores luminales A, un 11.53 % (3/26) de los luminales B, un 50 % (1/2) de los tumores con expresión de Her-2 y un 70 % (7/10) de los tumores triple negativo obtuvieron una RCP (63.6 % si tenemos en cuenta la paciente no intervenida). La diferencia fue significativa cuando se comparó la tasa de respuestas completa en tumores triple negativo frente a luminales A y B ( $p=0.001$ ).

Además del fenotipo molecular se han evaluado otros factores asociados con la respuesta completa patológica. La presencia de un grado nuclear 3 se asoció significativamente a una mayor tasa de respuestas. Un 58.3 % de las pacientes con tumores poco diferenciados (G3) obtuvieron una RCP frente a tan sólo el 13.79 % de las de bajo o grado medio de diferenciación (G1-2) ( $p=0.007$ ). Lo mismo se observó en el análisis de respuesta según la presencia de receptor

de estrógeno. Aquellos tumores con ausencia de receptor estrogénico obtuvieron una mayor tasa de RCP (75 vs 10.34 %;  $p=0.001$ ). Del mismo modo, los tumores sin expresión de RP presentaron una tasa mayor de RCP (60 vs 7.69 %);  $p=0.001$ .

Tras la cirugía, los estadios patológicos quedaron de la siguiente forma: 11 pacientes (26.2 %) fueron clasificadas como estadio 0. 8p (19 %) estadio I, 13 p (31 %) estadio IIA, 1 p (2.4 %) estadio IIB, 3p (7.1 %) estadio IIIA, 1 p (2.4%) estadio IIIB y 4 p (9.5 %) estadio IIIC. En un caso la paciente no fue a cirugía por progresión a nivel de SNC tras el primer ciclo, considerándose un estadio IV. Probablemente, ya se trataba de una paciente metastásica al diagnóstico. Existió downstaging en 27 de las 42 pacientes (64.29 %). Un total de 7 pacientes no presentaron cambios entre el estadio clínico y el patológico (16.6%). Sin embargo, en 8 casos hubo una migración a un estadio superior (19.05 %). A tener en cuenta que la clasificación TNM clínica no tiene en cuenta el número de ganglios afectados sino su presencia, localización (axila o supraclaviculares) y movilidad/fijación a planos profundos. Por tanto, en muchas ocasiones esta migración a un estadio superior no es más que el reflejo de una infraestadificación previa a la cirugía. En 1 caso existió migración a estadio IV por progresión, tal y como se ha comentado anteriormente. En la mayoría de los estudios disponibles sobre PET en predicción/evaluación de respuesta a terapia sistémica primaria no se aporta información detallada de los estadios patológicos de las pacientes incluidas.

A continuación analizaremos criterios de respuesta utilizados en los diferentes estudios de predicción de respuesta patológica por PET/PET-TAC. Como podemos observar en la siguiente tabla, los criterios de evaluación de respuesta patológica en los diferentes estudios fue muy variable. Tan sólo un pequeño número de ellos tomó como referencia la RCP como objetivo.

Autor	Criterio de valoración de respuesta patológica	Pacientes respondedoras
Wahl	Clínico (respuesta completa y parcial)	72.7 %
Bassa	Ausencia de tumor	0 %
Schelling	RCP o mínimos focos (MRD)	29 % (12 % RCP + 27 % MRD)
Smith	RCP y tumor con estigmas postQT(RPP)	58 % (26 % RCP)
Kim	RCP +RPP	54 % (8 % RCP + 46 % RPP)
Rousseau	Grado A+B: >50 % de reducción de tumor	56 % (15.6 % A y 40.62 % B)
Berriolo-Riedinger	Grado A de Sataloff (RCP o mínima residual)	23 %
Duch	Miller & Payne G4-5	22 % (16 % G5 + 6 % G4)
Kumar	<25 % de células tumorales en el área del tumor	65 %
Jung	RCP	15 %
Schneider	RCP y RPP >80 %	23 % RCP + 30 % RPP
Martoni	Miller & Payne G4-5	21 % (9 % G5 + 12 % G4)
Kearn	RCP y mínima residual	17.9 % (5.1 RCP + 12.8 % mínima residual)
Koleshnikov	Grado A de Sataloff	21.5 %
Koolen	RCP y mínima residual	76 % en Her-2+, 71 % en TN y 16 % en RH+/Her-2-
Seon Park	RCP + RPP (tm<1cm)	56.2 % (25 % RCP + 31.2 % RPP)
Ueda	RCP	20 %
Groheux	RCP	30 %
Buchbender	RCP (Sinn score 3-4 o Sinn score 4 sólo)	30.76 % (15.38 % Sinn 4 + 15.38 % Sinn3)
Hatt	Grado A y B de Sataloff	53 %
Gebhart	RCP	35.1 %
Andrade	Symmans RCB0 (RCP)	30 %
Garcia	Symmans RCB0+1	62.8% (RCB0 25.6 % + RCB I 37.2 %)
Lao	G5 de Miller & Payne	26.2 %

El primer estudio publicado por Wahl no utilizó un criterio de respuesta patológico sino clínico. La tasa de respuesta clínica completa y parcial fue del 72.7 %. El primer estudio en el que tenemos datos sobre respuesta patológica fue el de Bassa. En este estudio el objetivo era la detección de enfermedad residual por PET. Ninguna de las 16 pacientes tratadas obtuvo una respuesta completa patológica.

En el trabajo de Schelling, la respuesta patológica se clasificó en 3 grupos: GRD (enfermedad macroscópica residual), MRD (mínimos focos de enfermedad residual) y RCP. Las pacientes fueron consideradas respondedoras cuando se observó RCP (12 %) o MRD (17 %).

Otro criterio de respuesta distinto fue el llevado a cabo por Smith. En su estudio, se consideró respondedora a toda aquella paciente en la que hubiese una RCP o quedase tumor residual pero el patólogo observase estigmas atribuibles a la respuesta al tratamiento. Se clasificaron como respondedoras un 58 % de las pacientes con una tasa de RCP del 26 %.

Kim dividió la respuesta en completa, parcial o no respuesta. La respuesta parcial se definió como presencia de tumor micro o macroscópico pero con signos anatomopatológicos de efecto de la quimioterapia. En este caso, un 46 % fueron consideradas respondedoras parciales y tan sólo el 8 % (4p) obtuvieron una remisión completa patológica.

Rousseau utilizó los criterios de Sataloff para medir la respuesta patológica. Esta escala clasifica a las pacientes en 4 categorías: respuesta grado A cuando se obtenía una RCP o la enfermedad residual era mínima. Esta categoría se asemejaría a la respuesta G4-5 de Miller & Payne. El grado B agrupa aquellas pacientes con reducción tumoral > 50 % sin llegar a los criterios del grupo A. Por su parte, el grado C se refiere a aquellos tumores con respuesta < 50 % y por último el grado D a las pacientes cuyo tumor no se modificó tras el tratamiento. Los autores consideraron como objetivo del estudio predecir que pacientes obtendrían una respuesta A+B. El 15.6 % de las pacientes fueron clasificadas dentro del grupo A y el 40.62 % en el grupo B, con lo que tenemos una tasa de respuesta del 56 %.

Berriolo-Riedinger utilizó los mismos criterios de respuesta que Rousseau, aunque en este caso se planteó como objetivo la obtención de una respuesta patológica grado A. Este hecho ocurrió en el 23 % de los casos.

Un tercer estudio, dirigido por Koleshnikov-Gauthier, utilizó esta misma clasificación de Sataloff. Esta vez se compararon 2 escenarios: la presencia de respuesta patológica completa (Sataloff A con afectación ganglionar A o B) frente al resto o Sataloff A y B frente a C y D. La tasa de RCP en este caso fue del 21.5 %.

El cuarto y último estudio que utilizó los criterios de Sataloff fue el publicado por Hatt. En esta ocasión se consideraron respondedoras aquellas pacientes de los grupos A y B de Sataloff siempre que no hubiese afectación ganglionar o existiesen estigmas postQT en axila (A, B y C). Un total del 53 % de los casos fueron considerados como respondedores.

La escala de Miller & Payne fue la elegida por Duch para la evaluación de respuesta patológica en su trabajo. En este caso, el objetivo era diferenciar aquellas pacientes que consideraron de buen pronóstico (categorías 4 y 5 de Miller & Payne) de aquellas de mal pronóstico (G1-3). Un 22 % de las pacientes fueron consideradas buenas respondedoras (16 % G5 y 6 % G4).

Esta misma clasificación utilizó Martoni, si bien el criterio de respondedoras incluyó también la evaluación ganglionar. Se consideraron respondedoras aquellas pacientes con respuesta local G4-5 y ganglionar tipo A o D. La proporción de pacientes consideradas respondedoras fue del 21 % (9 % RCP).

Por su parte, Kumar incluyó una variable dicotómica de respuesta. En este caso fueron consideradas respondedoras aquellas pacientes en las que el patólogo observase la persistencia de < 25 % de células tumorales en el área o aquellas en las que existía sustitución total del tumor por necrosis/fibrosis. Este hecho fue constatado en el 65.21 % de los casos .

Jung separó las pacientes con respuesta completa del resto. La tasa de RCP en este estudio fue del 15.2 %. Lo mismo ocurrió en los trabajos de Ueda, Groheux y Gebhart con tasas de RCP del 20, 30 y 35.1 % respectivamente.

Siguiendo con la heterogeneidad de criterios a la hora de evaluar la respuesta, Schneider clasificó a las pacientes en 3 grupos: RCP, respuesta parcial >80 % y el resto. Un 23 y un 30 % obtuvieron una RCP y una RPP respectivamente.

De nuevo, Kearn utilizó el concepto de enfermedad mínima residual. Las pacientes fueron clasificadas en 3 grupos: RCP, enfermedad mínima residual y enfermedad macroscópica. Las pacientes incluidas en estos 2 primeros grupos fueron consideradas respondedoras. Un 5.1 % y un 12.8 % obtuvieron una RCP o persistencia mínima de enfermedad respectivamente. Al igual que en nuestro trabajo, la tasa de respuesta en pacientes con tumores triple negativo fue superior al resto (25.7 vs 7.9 %;  $p=0.037$ ). En nuestro caso, la tasa de RCP en las pacientes triple negativas fue claramente superior, pero se ha de tener en cuenta que en el trabajo de Kearn las pacientes sólo recibieron 3 ciclos de tratamiento previo a la cirugía y no 6.

Koolen clasificó a las pacientes en los mismos 3 grupos que en el estudio de Kearn. La tasa de RCP fue del 68, 61 y 11 % según se tratase de tumores Her-2 +, triple negativo o receptor hormonal +. Cuando se analizaron conjuntamente RCP y enfermedad mínima residual, estas fueron del 76, 71 y 16 % respectivamente.

Seon Park clasificó a los pacientes en 3 grupos, si bien en este caso se consideró respuesta parcial a la presencia de tumor microscópico o si este era macroscópico < 1 cm. La tasa de RCP fue del 25 % y la RPP del 31.2 %.

Andrade utilizó la clasificación del MD Anderson o de Symmans basada en el residual cáncer burden (RCB). Esto permite dividir a las pacientes en RCB0 que equivale a la RCP, RCB1 o enfermedad residual mínima, RCB2 o enfermedad residual moderada y RCB3 o enfermedad extensa. Se evaluaron 2 situaciones: RCB0 como respondedoras y por otro lado RCB3 como no respondedoras. La incidencia de ambos grupos fue idéntica (30 %).

García utilizó el mismo criterio de evaluación patológica que Andrade. Se consideró que existía respuesta en aquellos casos clasificados como RCB0 o

RCB0 y 1. La tasa de RCP en este trabajo fue del 25.6 % y de enfermedad mínima residual del 37.1 %.

Buchbender clasificó a las pacientes según los criterios de Sinn. Estos se agrupan en las siguientes categorías: G0 o ausencia de efecto, G1 o respuesta tipo esclerosis , G2 o tumor invasivo < 0.5 cm, G3 o ausencia de tumor infiltrante y G4 o ausencia de tumor in situ e infiltrante. Fueron consideradas respondedoras aquellas pacientes clasificadas como G4 y G3. En ambos grupos se observó un 15.38 % de incidencia, por lo que la tasa de respuesta fue del 30.76 %.

#### 4.3 OBJETIVO PRINCIPAL: REDUCCIÓN DEL SUV INICIAL $\geq 45$ % COMO PREDICTOR DE RCP

Como se ha comentado previamente, en nuestro estudio se llevó a cabo una evaluación por PET previo al inicio del tratamiento QT y a los 8 días del primer ciclo de tratamiento. El objetivo primario del trabajo fue evaluar si una variación del SUV  $\geq 45$  % es capaz de predecir que pacientes van a presentar una respuesta completa patológica. Un total de 15 pacientes (35.7%) presentaron una reducción del SUV ( $\Delta$ SUV)  $\geq 45$  % con respecto al basal.

Un total de 40 pacientes fueron evaluables para el objetivo principal. Se censuraron 2 casos por los motivos descritos con anterioridad. De estas 40 pacientes, 14 (35%) obtuvieron una reducción del SUV  $\geq 45$  % a los 8 días del primer ciclo. Éste punto de corte fue capaz de identificar correctamente a 7 de las 10 pacientes evaluables que obtuvieron una respuesta completa patológica. Sin embargo, 7 de las 30 pacientes que no obtuvieron RCP fueron clasificadas como respondedoras por PET (23.3%). Con el punto de corte seleccionado se cumple la premisa de que una  $\Delta$ SUV de  $\geq 45$  % es capaz de discernir de forma significativa que pacientes van a obtener una respuesta completa patológica de las que no con una p en el test de Fisher de 0.018.

La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la técnica utilizando este punto de corte fueron 70, 76.7, 50 y 88.46 % respectivamente. El mayor problema para esta  $\Delta$ SUV fue el valor predictivo positivo de tan sólo un 50 %. La tasa de falsos positivos fue del 23.3 % (7/30) y de falsos negativos del 30 % (3/10). Aún así la precisión diagnóstica fue de un 75 %, por lo que 3 de cada 4 casos fueron clasificados correctamente en respuesta completa o no.

Cuando analizamos la bibliografía disponible observamos que en la mayoría de los estudios no se contó con un punto corte prefijado. Por norma general, el objetivo del trabajo era identificar aquel punto que se asociase con una mayor AUC en la curva ROC.

El estudio de Rousseau comparó 3 posibles puntos de corte: 40,45 y 50 % de  $\Delta$ SUV y varios momentos distintos. Los autores concluyen que el porcentaje de

reducción del SUV que mejor predice la respuesta es el 40 % tras el 2º ciclo. Esto permite diferenciar aquellas pacientes que van a obtener una buena respuesta (respuesta completa patológica o enfermedad mínima residual según criterios de Sataloff) con una sensibilidad, especificidad, VPN y precisión diagnóstica del 89,95, 85 y 87 %. Estos resultados son superiores a los obtenidos en nuestro trabajo debido probablemente a que la reevaluación se realizó en un momento más adecuado, tal y como parece concluir el metaanálisis de Fabian P. Mghanga.

De forma similar, Martoni seleccionó 3 posibles puntos de corte. En este caso fueron 45, 50 y 55 %. Se consideraron respondedoras aquellas pacientes clasificadas como G4-5 según Miller & Payne. Tras 2 ciclos se consideró que una  $\Delta$ SUV del 50 % era la más adecuada. La sensibilidad y el VPN fueron del 100 % pero la especificidad y el VPP de tan sólo el 30 y 27 %. El mayor problema de este estudio fue la elevada proporción de falsos positivos (70 %). Con ello, la PET tan sólo clasificó correctamente al 44 % de los casos.

Kumar llevó a cabo otro estudio con punto de corte fijo. En esta ocasión se trata de un planteamiento algo distinto a los anteriores. Se compararon exploración física, TAC y PET-TAC en la predicción de respuesta a quimioterapia. Las pacientes fueron evaluadas tras el 2º ciclo. El punto de corte fue fijado en  $\Delta$ SUV del 50 %. La concordancia entre respuesta patológica y metabólica fue superior a la observada por exploración física o por técnica de imagen (TAC). La sensibilidad, especificidad y concordancia diagnóstica del PET-TAC fue del 93,75 y 87 % respectivamente.

El estudio de Schneider evaluó a todos los pacientes tras el 4º y el 8º ciclos. La peculiaridad de este trabajo reside en que se evaluó el mismo esquema de tratamiento secuencial alterando el orden y obteniéndose resultados totalmente distintos. Por un lado, las pacientes recibieron 4 ciclos de FEC-100 seguido de 4 de Docetaxel y por otro, la secuencia inversa. La respuesta patológica se dividió en completa, parcial >80 % y el resto. Como punto de corte de  $\Delta$ SUV se utilizó 75 % de forma fija tras el 4º ciclo. Con este valor, la sensibilidad de la técnica fue del 78 %, si bien existieron diferencias en función del esquema de tratamiento recibido haber recibido antraciclinas o taxanos. La sensibilidad fue

superior en aquellas pacientes a las que se les administró de entrada FEC-100 que las que fueron tratadas con Docetaxel (87 vs 60 %). Lo mismo ocurrió para la especificidad (60 %; 76 vs 40 %), VPP (37 %; 58 vs 23 %), VPN (90 %; 94 vs 85 %) y concordancia diagnóstica (65 %; 79 vs 51 %).

Gebhart utilizó como criterio de respuesta metabólica un punto fijo basándose en los criterios de la EORTC. Éstos consideran respondedoras aquellas pacientes con  $\Delta\text{SUV} > 15\%$  tras 2 semanas y 25 % tras 6 semanas de tratamiento. En la publicación no aparecen datos de sensibilidad u otros de eficacia predictiva de la PET. La tasa de respuesta metabólica  $> 15\%$  fue superior en el brazo de combinación de Lapatinib + Trastuzumab ( $p=0.016$ ). Lo mismo ocurrió tras la semana 6, aunque no alcanzó la significación estadística en esta ocasión ( $p=0.065$ ).

Por último analizaremos el estudio de Seon Park. Esta publicación, se aleja del planteamiento realizado en nuestro trabajo ya que no intenta predecir la respuesta, sino detectar la presencia de enfermedad residual una vez finalizado el tratamiento. Sin embargo, los diferentes metaanálisis publicados hasta la fecha incluyen este y otros estudios similares sin hacer distinción con aquellos en los que el objetivo es la predicción precoz. En esta ocasión se comparó la RMN y la PET en la detección de enfermedad residual. Se consideró respuesta metabólica parcial cuando obtuvieron una  $\Delta\text{SUV} > 50\%$  y RC en aquellas pacientes en las que se normalizó el valor del SUV tras el tratamiento. La concordancia entre los resultados anatomopatológicos y la PET fueron de tan sólo el 53.1 %. Estos resultados fueron claramente inferiores a los obtenidos por la RMN (75 %). Esta última mostró una mayor especificidad (98.5 vs 62.5 %;  $p=0.013$ ) y VPP (83.3 vs 47.1 %;  $p=0.026$ ). Por el contrario, la sensibilidad (62.5 vs 100 %) y VPN (88.5 vs 100 %) fueron superiores para la PET aunque no alcanzaron la significación estadística. Por tanto, el estudio concluye que la RMN es mejor a la hora de detectar la enfermedad residual postquimioterapia. Como se ha comentado previamente, no presenta datos de predicción precoz de respuesta.

Tal y como se ha comentado con anterioridad, el mayor problema de este tipo de trabajos es la heterogeneidad en el diseño de los mismos. Los puntos de

corte y los momentos seleccionados son muy distintos, siendo difícil extraer conclusiones. Dentro de los estudios con diseños parecidos, como sería el caso de Rousseau y Martoni, vemos también poca concordancia de resultados. Nuestro punto de corte presenta una sensibilidad y especificidad aceptable, aunque probablemente la realización del control de forma más tardía nos habría permitido utilizar un valor de  $\Delta\text{SUV}$  más alta y a su vez optimizar los resultados. Como se ha comentado previamente, en el momento del diseño del estudio la literatura era escasa y el día + 8 del primer ciclo parecía ser el momento adecuado. La publicación de estudios posteriores y sobretodo de metaanálisis parece indicar que la reevaluación tras el 2º ciclo es más conveniente.

#### 4.4 DETERMINACIÓN DEL MEJOR PUNTO DE CORTE DE $\Delta$ SUV PARA LA PREDICCIÓN DE RCP

Como hemos visto previamente, una  $\Delta$ SUV  $\geq 45$  % consigue predecir la RCP de forma adecuada con una aceptable sensibilidad y especificidad. La cifra de 45 % se prefijó durante el diseño del trabajo. Eso no quiere decir que ese fuese el mejor punto de corte. Para poder detectar si existía un valor de reducción del SUV que fuese más preciso a la hora de clasificar a las pacientes según la respuesta, se llevó a cabo una curva ROC. Aquel punto que se asociase con un mayor AUC de la curva es el que mejor se ajusta al objetivo. En nuestro caso este valor de  $\Delta$ SUV fue de 39.20 %. Con este punto de corte la sensibilidad estimada fue del 80 % a costa de reducir ligeramente la especificidad al 70 %. Por tanto, se consiguen detectar 8 de cada 10 respuestas completas por PET utilizando el valor obtenido en la curva ROC.

La mayoría de la literatura se basa en estudios en los que el punto de corte no se prefijó antes de su inicio, sino que este se obtuvo posteriormente mediante la curva ROC. En la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos por los diferentes autores.

<b>Autor</b>	<b>Momento de realización PET control</b>	<b>Punto de corte del PET</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
Wahl	d 8, 21,42,63	d 8: SUV 78+/- 9 % del inicial	ND	ND	ND	ND
Bassa	Tras C1(d+10),mitad QT y final	Reducción SUV. No corte.	75 %	100 %	ND	ND
Schelling	Tras c1 y c2	$\Delta > 55\%$ tras 2º ciclo	100 %	85 %	ND	ND
Smith	Tras c1,c2, c5 y c8	DUR>20 % tras c1	90 %	74 %	ND	ND
Kim	Antes y tras fin QT	$\Delta > 88\%$	100 %	56.5 %	ND	ND
Rousseau	Tras c1,c2,c3,c6	3 posibles puntos de corte: 40,45 y 50 % $\Delta > 40\%$ tras c2	89 %	95 %	ND	85 %
Berriolo-Riedinger	Tras c1 (justo preC2)	$\Delta > 60\%$	91 %	86 %	ND	97 %
Duch	Tras c2	$\Delta > 40\%$	77 %	80 %	93 %	47 %
Kumar	Tras c2	$\Delta > 50\%$	93 %	75 %	87 %	85 %
Jung	Tras c4	$\Delta > 84.6\%$	70 %	69.6 %	ND	ND
Schneider	Tras c4	$\Delta > 75\%$	87 % FEC 60 % Doc	76 % FEC 40 % Doc	58 % 23 %	98 % 85 %
Martoni	Tras c2 y c4	$\Delta$ 45,50 y 55 %	100 %	30 %	27 %	100 %
Kearn	C1D15	$\Delta > 50\%$	85.7 %	60.9 %	32.4 %	95.1 %
Koleshnikov	21 días tras c1	NR < 15 %	53 %	84 %	62 %	79 %
Seon Park	C1D18	$\Delta > 50\%$	100 %	62.5 %	47.1 %	100 %
Ueda	Tras C4 y fin QT	$\Delta = 72.1\%$	88.9 %	78.7 %	48.5 %	95.5 %
Andrade	Tras C2	$\Delta > 71.8\%$	83.3 %	78.5 %	91.7 %	80 %
Buchbender	Tras C2	$\Delta > 66\%$	88 %	89 %	88 %	94 %
Hatt	Tras C2	$\Delta > 48\%$	63 %	92 %	ND	ND
Garcia	Tras C4 o 6	$\Delta > 90.4\%$	78.6 %	96.6 %	91.7 %	90.3 %
Lao	C1D8	Prefijado $\Delta \geq 45\%$ ROC: $\Delta > 39.20\%$	70 % 80 %	76.5 % 70 %	50 %	88.46 %

A continuación analizaremos de forma individual los diferentes estudios:

Dentro de los estudios que evaluaron la capacidad de la PET/PET-TAC para detectar la respuesta disponemos de 2 tipos de trabajos. Por un lado están los que intentan predecir la respuesta precoz y por otro aquellos que tratan de detectar la enfermedad residual tras el tratamiento. Ambos planteamientos han sido analizados conjuntamente en los diferentes metaanálisis. De cara al análisis de los resultados, no sólo nos centraremos en el valor de el punto de corte obtenido en la curva ROC, sino que es de especial importancia tener en cuenta el momento de la monitorización. Por norma general, la  $\Delta$ SUV óptima es mayor cuanto más tardía es la reevaluación.

Como se ha comentado anteriormente, el primer estudio que exploró esta situación fue publicado por Wahl. La evaluación por PET se llevó a cabo en 4 momentos diferentes. Los autores concluyen que una reducción del 22 +/-9 % del SUV basal es capaz de diferenciar correctamente que pacientes van a responder de las que no. Sin embargo, en la publicación no contamos con más información como sensibilidad o especificidad.

Con respecto a la publicación de Schelling, un porcentaje de las pacientes fueron evaluadas tras el primer ciclo, otras tras el 2º y el restante en ambas ocasiones. La curva ROC mostró como punto de corte óptimo una  $\Delta$ SUV del 55 %. La sensibilidad y especificidad para detectar aquellas pacientes que obtendrían RCP o MRD fue del 100 % y 85 % cuando se evaluaba tras el primer ciclo y del 83 y 94 % tras el 2º. El nivel de concordancia de cara a clasificar correctamente a las pacientes fue ligeramente mayor tras el 2º ciclo (91 vs 88 %).

Smith utilizó un parámetro de evaluación de respuesta por PET diferente al resto de los trabajos analizados. En este caso no se evaluó el SUV sino el DUR. Pese a que se llevó a cabo una evaluación tras el primer y 5º ciclo, las diferencias fueron patentes desde la primera reevaluación. Una reducción del DUR >10 % tras 1 sólo ciclo de tratamiento fue capaz de detectar a las pacientes respondedoras (RCP o persistencia de tumor con estigmas postQT)

con una sensibilidad del 82.4 y una especificidad del 66.7 %. Cuando se elevó el punto de corte al 20 %, la sensibilidad y especificidad aumentó hasta el 90 y el 74 % respectivamente.

Berriolo-Riedinger evaluó el valor de  $\Delta$ SUV tras el primer ciclo. En este caso, el punto de corte obtenido en la curva ROC fue del 60 % y este se asoció a una sensibilidad, especificidad, VPN y concordancia del 91, 86, 97 y 87 % respectivamente.

Duch llevó a cabo un estudio en el que se evaluaba la capacidad de PET-TAC como predictor de respuesta justo antes del tercer ciclo. Llama la atención que el criterio utilizado como objetivo principal en este caso no fue respuesta completa sino clínica por criterios RECIST. Una  $\Delta$ SUV del 40 % fue capaz de detectar que pacientes obtendrían una respuesta completa o parcial clínica con una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 80 %. Como objetivo secundario se analizó la correlación de este punto de corte con la respuesta patológica de Miller&Payne. Todas las pacientes con respuesta G4-5 presentaron una reducción del SUV > 40 %.

Por su parte, Kearns evaluó a 78 pacientes utilizando PET-TAC. La curva ROC mostró como mejor punto de corte una  $\Delta$ SUV del 50 % el día + 15 del primer ciclo. La sensibilidad obtenida para la detección de respuesta (RCP o MDR) en este trabajo fue del 85.7 % si bien la especificidad fue de tan sólo el 60.9 %. Similar ocurrió con los valores predictivos donde el negativo fue del 95.1 % pero sin embargo el positivo tan sólo llegó al 32.4 %.

En el trabajo de Ueda se realizó la evaluación tras los 4 ciclos de antraciclinas y posteriormente tras los 4 basados en taxanos. El punto de corte para la detección de RCP fue del 72.1 %. Éste se asoció a una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 88.9, 78.7, 48.5 y 95.5 % respectivamente.

Por su parte, Andrade reevaluó a las pacientes por PET/TAC tras el 2º ciclo. En esta ocasión la curva ROC para la detección de RCP por método de Symmans (RCB0) mostró un punto de corte del 71.8 %. Con éste, los valores de

sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron del 83.3, 78.5, 91.7 y 80 % respectivamente.

Buchbender intentó predecir la RCP por PET/TAC. En esta ocasión utilizó la clasificación de respuesta patológica de Sinn valorándose dos posibles escenarios de RCP. Por un lado, la grado 4 consistente en ausencia de tumor in situ e invasivo. La respuesta G3 se diferencia de la anterior en que en este caso si que existe carcinoma in situ residual. La curva ROC tras el 2º ciclo dió un punto de corte del 66 % para la detección de Sinn 3-4 y del 88 % para Sinn 4 exclusivamente. Para la ausencia de tumor infiltrante, la sensibilidad fue del 88 %, la especificidad del 89 % y los VPP y VPN del 88 y 94 % respectivamente.

Hatt en 2013 publicó un estudio en el que la respuesta por PET se midió tras el 2º ciclo. La intención fue predecir que pacientes presentarían una respuesta patológica grado A o B de Sataloff. La curva ROC mostró un punto óptimo de corte de  $\Delta$ SUV en 48 %. Con éste, la sensibilidad fue del 63 %, la especificidad del 92 % y el grado de concordancia a la hora de clasificar a las pacientes correctamente del 77 %.

Con respecto a la evaluación de enfermedad residual una vez finalizado el tratamiento tenemos los trabajos de Bassa, Kim, Jung y García. Como se ha comentado previamente, estos estudios se alejan del concepto de predicción de respuesta.

Bassa evaluó la respuesta por PET en 3 momentos distintos. La población fue de tan sólo 16 pacientes. En este caso, un 69 % de las pacientes presentaron una caída del SUV durante la quimioterapia. En la publicación no aparecen datos sobre cuantía de esta reducción ni su relación con la respuesta posterior. Tampoco tenemos datos sobre predicción precoz de respuesta, pese a que se reevaluó a las pacientes tras el primer ciclo. Lo que si consta es la evaluación final tras el último ciclo que se llevó a cabo para detectar enfermedad residual. La PET fue capaz de detectar la presencia de tumor tras la quimioterapia con una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 100 %.

Kim obtuvo como punto óptimo de corte el 88 % para diferenciar a las pacientes en RCP o respuesta parcial con una sensibilidad y especificidad del 100 y 56.5 %. Como podemos observar, la sensibilidad de la técnica fue muy elevada pero a costa de una inaceptable tasa de falsos positivos (44.5%).

Lo mismo podemos decir del trabajo de Jung. Aquí nuevamente lo que se intenta es detectar la enfermedad residual tras el tratamiento. El control por PET se llevó a cabo tras finalizar la quimioterapia. Una  $\Delta$ SUV del 84.8 % fue capaz de detectar la RCP con una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 69.6 %.

De forma similar, García evaluó a las pacientes por PET-TAC tras el último ciclo de quimioterapia con la intención de detectar enfermedad residual medida por criterios de Symmans. El punto de corte obtenido en esta ocasión fue  $\Delta$ SUV del 90.4 %. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la detección de RCP fueron del 78.6, 96.6, 91.7 y 90.3 % respectivamente. El PET-TAC fue capaz de clasificar correctamente al 90.7 % de las pacientes.

Como se ha podido constatar en los estudios previos, la heterogeneidad en el momento de la realización del PET así como el punto de corte y los diferentes parámetros de eficacia predictiva de la técnica es la nota dominante. Es difícil comparar unos trabajos con otros, dado que no existe una igualdad de condiciones entre ellos. Para arrojar algo de luz a esta cuestión se han llevado a cabo 3 metaanálisis. El primer de ellos fue publicado por Wang en 2011 e incluyó un total de 19 estudios y 786 pacientes. Los datos de sensibilidad y especificidad difirieron mucho entre los diferentes trabajos encontrándose en un rango del 30 al 100 %. Cuando se analizan de forma combinada todos los trabajos, se obtiene una sensibilidad del 84 % con una especificidad del 66 % y unos VPP y VPN del 50 y el 91 % respectivamente. Cuando comparamos nuestros datos con los publicados en el metaanálisis vemos que no difieren en exceso. Con un punto de corte del 45 % la sensibilidad es algo inferior (70 %) si bien mejora hasta el 80 % utilizando el obtenido según la curva ROC. Los valores de especificidad en nuestro trabajo están un poco por encima de los obtenidos en el metaanálisis (76.7 o 70 % en función del corte utilizado). En cuanto a los valores predictivos no existen grandes diferencias ya que nuestro

VPP coincide con el observado por Wang y el VPN difiere en menos de un 3% (88.46 %). Cuando se tienen en cuenta sólo los estudios que analizaron como objetivo la detección o predicción de RCP la sensibilidad fue del 84 % y la especificidad del 64 %. Los autores concluyen que la precisión de la técnica es superior cuando la reevaluación se lleva a cabo tras 1-2 ciclos que cuando se lleva a cabo tras el 3º o posterior (76 vs 65 %;  $p=0.001$ ). En cuanto al punto de corte, los autores concluyen que el óptimo se encontraría entre 55 y 65 %. Ésto no se cumple en nuestro trabajo y probablemente se pueda explicar en base a lo precoz de la reevaluación en nuestro estudio, ya que fue tras tan sólo 8 días de la quimioterapia. Sería de esperar que con una evaluación algo más tardía, estos valores de  $\Delta SUV$  habrían sido mayores.

No obstante, dentro del metaanálisis se incluyeron 3 estudios con un total de 180 pacientes en los que el punto de corte se encontraba entre 40 y 45 %. Cuando se observan los resultados vemos que no existen diferencias significativas con respecto a lo observado en nuestro caso. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron del 79,72, 65 y 84 %.

El metaanálisis de Cheng con 17 estudios y un total de 781 pacientes mostró una sensibilidad global para la técnica del 84 % y una especificidad del 71.3 %. Nuevamente podemos observar que estos datos se asemejan mucho a los obtenidos mediante la curva ROC en nuestro trabajo.

Por último, el metaanálisis de Fabian Mghanga incluyó 15 estudios con una población de 745 pacientes. La sensibilidad del FDG-PET varió entre 32.1 y 100 %. El rango observado para la especificidad varió entre el 16.7 y el 96.9 %. La mediana de sensibilidad y especificidad fue de 85.2 y 82.6 %. La tasa de falsos positivos fue del 21.2 %. El valor predictivo positivo y negativo fueron del 79.8 y el 79.5 % respectivamente. En 8 estudios la evaluación por PET fue tras 1 ciclo de tratamiento. En los 7 estudios restantes se llevó a cabo tras el 2º ciclo. La sensibilidad (73.7 vs 85.7 %) y especificidad (76.6 vs 84.5 %) fueron superiores si la PET se llevaba a cabo tras el 2º ciclo, pero no alcanzó la significación estadística ( $p=0.638$ ). En este caso, tampoco difieren nuestros resultados con los obtenidos por Mghanga. Los valores de sensibilidad y

especificidad obtenidos en el análisis conjunto de los estudios que reevaluaron a las pacientes tras el primer ciclo (S 73.7 % y E 76.6 %).

#### 4.5 DIFERENCIAS EN $\Delta$ SUV ENTRE PACIENTES RESPONDEDORAS Y NO RESPONDEDORAS

Se comparó la  $\Delta$ SUV de las pacientes que obtuvieron RCP y el resto. La reducción del SUV fue significativamente mayor en las pacientes con una respuesta completa patológica ( $\Delta$ SUV 44.59 vs 29.56;  $p=0.049$ ).

Se ha analizado la literatura publicada al respecto y se ha observado que en muchos de los estudios esta comparación no está disponible. A continuación nos centraremos en aquellos trabajos en la que se evaluó este objetivo.

Smith observó que la reducción del DUR tras el primer ciclo era significativamente mayor en las pacientes que obtuvieron una respuesta patológica parcial ( $p=0.013$ ), macroscópica completa ( $p=0.03$ ) y microscópica completa ( $p=0.001$ ) con respecto a aquellas no respondedoras. La reducción media del DUR en las pacientes con respuesta parcial o completa patológica fue del 27.8 %.

En el estudio de Kim se observan datos comparativos de  $\Delta$ SUV en función de 2 situaciones: respuesta clínica y respuesta patológica. Cuando se analizó la respuesta clínica en función de la  $\Delta$ SUV no se observaron diferencias significativas entre respondedoras y no respondedoras (74 vs 63 %;  $p=0.195$ ). Sin embargo, estas diferencias si fueron patentes en función de la respuesta patológica para todas las comparaciones: RCP vs RPP (96.5 vs 87.9;  $p<0.05$ ), RCP vs NRP (96.5 vs 56.2;  $p<0.05$ ) y RPP vs NRP (87.9 vs 56.2;  $p<0.05$ ).

De forma similar, en el trabajo de Jung las pacientes que obtuvieron una RCP presentaron una mayor reducción del SUV (89.2 +/-11 % vs 66.9 +/-29.6 %;  $p<0.01$ ).

Llamativo es lo observado en la publicación de Schneider. Como se ha comentado previamente, la peculiaridad de este estudio reside en que se

compararon 2 secuencias de tratamiento (4 ciclos de FEC seguido de 4 ciclos de Docetaxel o a la inversa). En este caso, las pacientes que iniciaron tratamiento con antraciclinas obtuvieron resultados muy diferentes tras el 4º ciclo según obtuvieran o no una RCP (87 vs 27 %). Sin embargo, en las pacientes que recibieron inicialmente Docetaxel no se detectaron diferencias significativas en la reducción del SUV en función de la respuesta.

En la línea de los anteriores trabajos, Kearn observó que la  $\Delta$ SUV fue significativamente mayor en las pacientes respondedoras (RCP +MDR) frente a aquellas en las que quedaba tumor macroscópico (63 vs 34 %;  $p=0.001$ ).

Más patentes fueron las diferencias a favor de las pacientes que obtuvieron respuesta completa (RCB0) en el estudio de Andrade. En este caso, las pacientes respondedoras obtuvieron una reducción del SUV que duplicaba el obtenido en el resto (81.58 vs 40.18;  $p=0.001$ ).

Por último, Buchbender y Gebhart vienen a confirmar lo mismo observado en los trabajos anteriores. El primero observó diferencias significativas a favor de las pacientes con una respuesta G3-4 de Sinn (79 vs 47 %;  $p=0.001$ ). El segundo constató diferencias en reducción del SUV favorables a las pacientes con RCP tanto en la semana 2 (54.3 vs 32.8;  $p=0.02$ ) como en la 6 (61.5 vs 34.1 %;  $p=0.02$ ) de tratamiento.

Como hemos podido ver hasta el momento, las pacientes respondedoras presentan una mayor reducción del SUV independientemente del momento en que se llevó a cabo la reevaluación. Los datos de nuestro trabajo vienen a reforzar esta hipótesis. Tan sólo, la publicación de Martoni no encontró diferencia alguna entre el grupo de respuesta y no respuesta ( $\Delta$ SUV 73 vs 66 %;  $p=0.274$ ).

#### 4.6 VALOR DE $\Delta$ SUV QUE PERMITE PREDECIR LA AUSENCIA DE RESPUESTA

El objetivo por el que habitualmente nos guiamos en los estudios de neoadyuvancia es la obtención de la respuesta completa patológica. Sin embargo, hay un porcentaje de pacientes que no sólo no van a obtenerla sino en las que habrá una ausencia de beneficio del tratamiento. Éste hecho es de vital importancia y por ello se trata de un objetivo de gran relevancia para la práctica clínica. Estas pacientes se podrían beneficiar de esquemas de tratamiento de resistencia no cruzada o de adelantar el tratamiento quirúrgico definitivo.

Existen pocos datos en la literatura sobre predicción de ausencia de respuesta por PET. En nuestro caso intentamos llevar a cabo la detección del punto de corte por debajo del cual podríamos detectar las pacientes no respondedoras. Estas fueron definidas como aquellas que presentaban una respuesta local  $<30\%$  (M&P G1-2) y que podrían corresponder a un grupo de peor pronóstico. El punto de corte seleccionado por la curva ROC fue de  $30.70\%$  y se asoció con un AUC en la curva de  $0.525$  que no fue significativa estadísticamente ( $p=0.289$ ). La sensibilidad y especificidad fue del  $63.6$  y  $62.1\%$  respectivamente. Por tanto, consideramos que la técnica no es lo suficientemente precisa para detectar la ausencia de respuesta.

Pocos son los estudios analizados que exploran esta situación. A continuación se revisan los datos existentes hasta la fecha. En el trabajo de Kim se dividen a las pacientes en 3 grados de respuesta. En uno de ellos se incluye a aquellas pacientes con ausencia de respuesta. Se ha de tener en cuenta que el PET de control se llevó a cabo tras el final del tratamiento, por lo que no se trata de un estudio de predicción precoz sino más bien de evaluación de respuesta/detección de enfermedad residual. En este caso se observó que una reducción del SUV por debajo del  $79\%$  era capaz de detectar a las pacientes no respondedoras con una sensibilidad y una especificidad del  $85.2$  y  $82.6\%$ .

Por su parte, Koleshnikov utilizó los criterios de respuesta metabólica de la EORTC. Se consideró que aquellas pacientes que no obtuvieron una reducción

del SUV de al menos el 15 % previo al segundo ciclo no eran respondedoras. La situación de ausencia de respuesta patológica vino definida como grupo C y D de la clasificación de Sataloff. En este caso, la sensibilidad y el valor predictivo negativo fueron muy bajos, 36 y 30 % respectivamente. Sin embargo la especificidad y el valor predictivo positivo alcanzaron el 100 %. Como datos interesantes, ninguna de las pacientes clasificada por PET como no respondedora obtuvo una RCP y en segundo lugar, aquellas pacientes con  $\Delta\text{SUV} < 15\%$  presentaron una menor SLE.

Uno de los objetivos del trabajo de Andrade era determinar el punto de corte por debajo del cual se encontrasen las pacientes con ausencia de respuesta (RCB III de Symmans). Según la curva ROC, éste se encontraba en una  $\Delta\text{SUV}$  por debajo de 59.1 % tras el 2º ciclo. Con este valor, la sensibilidad para la predicción de ausencia de respuesta fue del 68 % y la especificidad del 75 %. Los VPP y VPN fueron del 50 y 70 % respectivamente.

Por último, Groheux concluyó que una  $\Delta\text{SUV} < 42\%$  previa al 2º ciclo era capaz de identificar a aquellas pacientes que no obtendrían una RCP con una sensibilidad y especificidad del 64 y 100 %. Además, este punto de corte tuvo implicaciones pronósticas, ya que todas las pacientes con  $\Delta\text{SUV} > 42\%$  seguían libres de enfermedad a 20 meses y sin embargo el 40 % de las que estaban por debajo de este punto recayeron.

A excepción del estudio de Kim, los datos parecen indicar que la PET es más eficaz en la predicción de respuesta que en detectar la ausencia de la misma. En nuestro caso, la elevada tasa de falsos positivos y negativos para este objetivo hacen poco viable la técnica a la hora de tomar decisiones en la práctica clínica habitual. Es probable que una evaluación algo más tardía, justo previo al inicio del 2º ciclo o tras este, hubiesen mejorado los resultados.

## 4.7 REDUCCIÓN DEL SUV AXILAR Y RESPUESTA COMPLETA GANGLIONAR

La media del SUV basal a nivel axilar fue de 3.13 con un rango entre 0 y 16.60. Tras el primer ciclo estos valores pasaron a ser de 2.04 (0-10.90). La media de la reducción del SUV en las 29 pacientes consideradas N+ por PET fue del 42.19 % (40-100 %).

La reducción media del SUV axilar fue del 45.06 % en las pacientes que obtuvieron una respuesta completa ganglionar (D de Miller & Payne) frente a 39.96 % en las que no (C y D de Miller & Payne). Al contrario de lo observado en el tumor local, no existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.766$ ) en esta ocasión.

La mayoría de estudios revisados sólo aportan datos sobre respuesta metabólica en el primario y no a nivel axilar. Sin embargo, este análisis está disponible en el trabajo de Jung. Al igual que en nuestro caso, no se observaron diferencias en  $\Delta$ SUV axilar entre pacientes que obtuvieron una RCP y las que no (61 vs 48.6 %;  $p=0.39$ ).

Por último, el metaanálisis de Wang publicado en 2011 aporta datos sobre respuesta ganglionar. Tan sólo 4 de los 19 estudios analizados permitieron evaluar este objetivo. La heterogeneidad entre ellos fue muy elevada observándose rangos de sensibilidad entre el 88 y el 100 %, pero de especificidad entre el 16 y el 100 %. Los autores concluyen que la sensibilidad de la PET para la predicción de la respuesta ganglionar es del 92 % con un VPN del 88 %. Sin embargo, el alto grado de heterogeneidad no permite obtener datos sobre especificidad o VPP.

## 4.8 FACTORES ASOCIADOS CON UN MAYOR SUV BASAL

Se evaluó el SUV basal en función de diferentes características del tumor buscando alguna asociación. Se exploró la relación entre SUV y subtipo tumoral (tumores luminales vs triple negativo), grado nuclear, receptor de estrógeno, receptor de progesterona así como valor del ki-67. Los resultados obtenidos fueron:

Los tumores triple negativo presentaron un SUV basal muy por encima del observado en los tumores luminales (10 vs 3.70;  $p=0.0001$ ). Esto parece lógico al tratarse por norma general de tumores de más alto grado, crecimiento más rápido y por tanto metabólicamente más activos.

En la línea de lo observado anteriormente, los tumores con un mayor grado nuclear presentaron un mayor SUV basal. Estos datos son claramente significativos en el contexto de aquellos tumores G3 (9.50 vs 3.82 vs 3.20;  $p=0.021$ ) frente a G2 y G1.

Lo mismo se observó en las pacientes con ausencia de receptor de estrógeno. Las pacientes con tumores RE negativo presentaron un SUV basal de 9.90 frente a 3.70 en aquellas con expresión de RE ( $p=0.002$ ). En cuanto al receptor de progesterona, aunque estos tumores presentaron un mayor SUV (8.88 vs 4.22), este no llega a alcanzar la significación estadística ( $p=0.083$ ).

Por último, el índice proliferativo medido por ki-67 también mostró una asociación clara con el SUV basal. Aquellas pacientes con un mayor ki-67 presentaron una mayor captación previo al inicio del tratamiento. Las diferencias son especialmente significativas cuando se agrupan los tumores según un punto de corte del 30 % de ki-67. Éste punto es el que marca la diferencia entre alto y bajo/medio índice proliferativo según el consenso de Sant Gallen. Las pacientes con un ki-67 >30 % presentaron un SUV basal de 7.80 frente a 3.59 el resto ( $p=0.007$ ).

Como hemos visto anteriormente, hay una asociación clara entre aquellos tumores de más alta proliferación (triple negativo, RE negativo, G3 y ki-67 >30

%) con un mayor metabolismo detectado por la PET. Esto es lógico y está acorde con la premisa de que los tumores con mayor tasa de proliferación presentan una mayor actividad metabólica.

De todos los estudios que han analizado el papel del PET en neoadyuvancia sólo disponemos de esta información en los publicados por Kearn y Koleshnikov. En el primero se observó que los tumores con ausencia de expresión de RE presentaban un mayor SUV basal (8.6 vs 6.4;  $p=0.047$ ) al igual que ocurría en nuestro trabajo. También coinciden al concluir que los tumores triples negativos presentan un mayor consumo de glucosa que el resto (9.8 vs 6.4;  $p=0.008$ ). Por su parte, Koleshnikov detectó como factores relacionados con un SUV basal mayor: la ausencia de receptor de estrógeno (10.9 vs 7;  $p=0.004$ ), RP (11.2 vs 6.4;  $p=0.0006$ ) y la presencia de tumores triple negativo (13.4 vs 7.9;  $p=0.009$ ). Sin embargo, los tumores con expresión de Her-2 no presentaron mayor captación de glucosa al diagnóstico (13.6 vs 10.4;  $p=0.008$ ).

## 4.9 CORRELACIÓN ENTRE SUV BASAL Y RCP

El SUV basal medio en nuestra población fue de 6.21 con un rango entre 1.3 y 18.5. Evaluamos la posible relación entre el SUV basal y la obtención de respuesta completa patológica. Nos basamos en la premisa de que aquellos tumores con una mayor actividad metabólica, como es el caso de los tumores de alto grado, presentan una mejor respuesta al tratamiento. La media y mediana de SUV basal en las pacientes que obtuvieron una RCP fue mayor (7.96 y 8.60) que en el resto (5.5 y 4.22) aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p=0.145$ ).

Se ha revisado la literatura observando resultados dispares, si bien se trata de un dato no disponible en la mayor parte de los estudios revisados.

Resultados negativos se obtuvieron en el trabajo de Kim. No existieron diferencias en cuestión de SUV basal en función de la respuesta completa, parcial o no respuesta (11.5 vs 13 vs 9.5;  $p=0.136$ ). Esto mismo observó Berriolo-Riedinger cuando se comparan las pacientes que obtuvieron una RCP y las que no (SUV inicial 6.5 vs 4.68;  $p=0.15$ ). Similar a lo obtenido en nuestro estudio, se observó en el trabajo de Schneider. El valor inicial del SUV fue mayor en las pacientes que obtuvieron RCP pero no se alcanzó la significación estadística. Tampoco se detectaron diferencias en la publicación de Martoni. Aquellas pacientes que obtuvieron una respuesta local G4-5 no presentaron mayor SUV inicial que el resto (11.3 vs 9.3;  $p=0.41$ ). Datos similares encontramos también en el trabajo de Kearn (7.3 vs 7.6;  $p=0.795$ ), Koolen, Groheux y Hatt.

A diferencia de todos los trabajos anteriores, Koleshnikov-Gauthier detectó diferencias significativas en el SUV basal entre los tumores que obtuvieron una respuesta completa grado A de Sataloff frente al resto. Los valores de SUV para ambos grupos fueron de 12.2 y 9.2 respectivamente ( $p=0.008$ ). Cuando se analizaron los datos agrupando a las pacientes según RH y Her-2 se observó que este hecho era exclusivo de las pacientes RE negativos (10.9 vs 7;  $p=0.0004$ ), RP negativo (11.2 vs 6.4;  $p=0.0006$ ) y triple negativo (13.4 vs 7.9;

p=0.009). Sin embargo, en los tumores con sobreexpresión de Her-2 el SUV inicial no se correlacionó con la respuesta (13.6 vs 10.4 ; p=0.65).

Ueda también observó correlación entre SUV basal y respuesta. Las pacientes que obtuvieron una RPC presentaban un SUV basal mayor que el resto y estas diferencias alcanzaron la significación estadística (9.3 vs 7.2; p=0.02). De igual forma, Andrade detectó una correlación positiva entre RCP medida por método Symmans y un elevado SUV inicial (11.26 vs 7.98; p=0.04).

Por último, Buchbender observó que las pacientes que obtuvieron una RCP presentaban un mayor SUV basal al igual que en los dos trabajos anteriores. En este caso, los valores de SUV basal fueron de 15.9 para las respondedoras y 7 para las que no (p=0.008).

#### 4.10 CORRELACIÓN ENTRE SUV DEL DÍA +8 Y RCP

El SUV medio el día + 8 del primer ciclo fue de 3.9 con un rango que osciló entre 0.84 y 11.40. Tal y como se observó con el SUV basal, en nuestro trabajo no existieron diferencias en el SUV del día +8 en función de la respuesta posterior. La media y mediana fueron de 4.45 y 4.90 en las pacientes con RCP y de 3.65 y 3.24 para el resto ( $p=0.428$ ).

En la revisión de la literatura se han encontrado pocos datos al respecto. Berriolo-Riedinger observó que las pacientes que obtenían una RCP presentaban un SUV más bajo tras el primer ciclo (1.53 vs 3.17;  $p=0.005$ ). Sin embargo, tal y como se ha descrito en el apartado anterior, no observó diferencias en función del SUV basal. Lo mismo se vio en el estudio de Kearn donde las pacientes respondedoras presentaron un menor SUV tras el primer ciclo (2.2 vs 4.3;  $p=0.004$ ). Un tercer trabajo, publicado por Andrade coincide con los anteriores. El SUV tras el 2º ciclo fue claramente inferior (2.73 vs 4.64;  $p=0.048$ ) en aquellas pacientes que obtuvieron una respuesta completa patológica (RCB0 de Symmans). Por el contrario y en concordancia con nuestro trabajo, Buchbender no observó diferencias en el SUV tras el 2º ciclo entre las pacientes que obtuvieron una RCP pese a que sí existían diferencias en el SUV basal tal y como se ha comentado anteriormente.

#### 4.11 SLE Y SG EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA

En el momento del análisis llevado a cabo en junio de 2014, con una mediana de seguimiento de 53 meses, un 81 % de las pacientes seguía libre de enfermedad. 7 pacientes (16.66 %) presentaron recaída tras la cirugía siendo en todas ellas en forma de enfermedad a distancia exclusiva, salvo en un caso que fue local y a distancia. En una paciente (3.34 %) se observó una progresión leptomeníngea de la enfermedad tras el primer ciclo. Como se ha comentado anteriormente, lo más probable es que se tratase de una paciente estadio IV al diagnóstico, en vista de la rápida evolución.

Se analizaron los datos de SLE en función de la respuesta patológica obtenida. En primera instancia se comparó el grupo de pacientes que obtuvieron una respuesta completa patológica frente al resto. Como se ha comentado previamente, un total de 7 pacientes había presentado recaída en el momento del análisis. Todas ellas pertenecieron al grupo de pacientes que no obtuvieron una respuesta completa patológica. La supervivencia libre de enfermedad en el grupo de pacientes con RCP fue del 100 % en el momento del análisis frente a un 76.7 % para el resto de grados de respuesta. Hasta la fecha no se ha alcanzado la mediana de supervivencia libre de enfermedad para ninguno de los 2 grupos. Estas diferencias absolutas del 23.3 % entre ambos grupos no llegan a alcanzar la significación estadística aunque la tendencia hacia ello es clara ( $p=0.073$ ). Dado que estas diferencias parecen no alcanzar la significación debido al reducido número de pacientes en el grupo de RCP ( $n=10$ ), planteamos la agrupación de las pacientes en grupos pronósticos. Por ello se decidió llevar a cabo el análisis conjunto de aquellas pacientes que obtuvieron una respuesta local  $>90$  % (G4 y 5 de Miller & Payne), respuesta  $<30$  % (G1-2) y un tercer grupo más heterogéneo correspondiente a la categoría G3 de Miller & Payne. La SLE fue del 95 % en el grupo de buenas respondedoras, 90 % en las pacientes con respuesta G3 y tan sólo del 54.5 % en las pacientes no respondedoras. Cuando se analizaron los datos por pares se observó que la SLE de G1-2 fue inferior a G3 ( $p=0.045$ ) y al grupo de buenas respondedoras ( $p=0.006$ ). Entre el grupo de respuesta G3 y G4-5 no se observaron diferencias significativas, aunque la tasa de recaídas fue 2 veces

superior en G3 (HR: 2.035; p=0.61). Estas diferencias probablemente habrían sido patentes con un mayor número de pacientes.

En lo que respecta a la supervivencia global, en el momento del análisis un 11.9 % de las pacientes había fallecido (n=5). Las pacientes que obtuvieron una respuesta completa obtuvieron una diferencia no significativa del 13.3 % en SG frente al resto (100 vs 86.7 %). Cuando se analizaron los datos agrupando a las pacientes por grupos de respuesta, se observó que el 100 % de las pacientes con respuestas G3, G4-5 seguían vivas. Sin embargo, de las pacientes con ausencia de respuesta tan sólo un 63.6 % estaban vivas. Cuando se comparan los grupos 2 a 2, se observa significación estadística entre G1-2 y G4-5 con una p=0.003. Sin embargo, debido al bajo número de pacientes incluidas en el grupo G3, estas diferencias no son significativas respecto a las pacientes no respondedoras.

En la literatura disponible sobre PET y predicción de respuesta precoz a terapia sistémica primaria sólo se han encontrado datos sobre supervivencia en función de la respuesta en el estudio de Jung. En ese caso, no se observaron diferencias en SLE en función de la respuesta patológica. Sin embargo, y al contrario de lo que sucedió en nuestro estudio, las pacientes con mayor  $\Delta$ SUV presentaron mejor SLE.

Cada vez existen más datos que asocian la respuesta completa patológica a terapia sistémica primaria con un beneficio pronóstico. Como se puede observar a continuación, son muchos los estudios que apoyan los datos obtenidos en nuestro trabajo.

Honkook publicó en 1998 un estudio en el que 42 pacientes fueron tratadas con 4 o 6 ciclos del esquema AC x de forma neoadyuvante.<sup>(304)</sup> El análisis multivariante determinó la presencia de 3 factores asociados con una mayor SLE y SG: un mayor número de ciclos de quimioterapia, la ausencia de enfermedad ganglionar y por último la presencia de RCP o enfermedad mínima residual (SLE 78 vs 55 %; p=0.003 y SG 95 vs 73 %; p=0.03). Un año después, Kuerer publicó datos similares con un mayor número de pacientes (n=372).<sup>(305)</sup> En este caso, la SLE (87 vs 58 %; p<0.01) y la SG (89 vs 58 %; p<0.01) fue

claramente superior para las pacientes que obtuvieron una RCP. Un tercer estudio llevado a cabo por el NSABP, utilizando el mismo esquema de tratamiento, obtuvo las mismas conclusiones.<sup>(260)</sup> Con una mediana de seguimiento de 9 años, la SLE (78 vs 58 %) y la SG (85 vs 73 %) fueron favorables a las pacientes con RCP.

El estudio fase II de Ezzat con 126 pacientes concluyó que los factores pronósticos independientes para SLE con mayor peso eran: la respuesta clínica (HR 0.6), la RCP (HR 0.39) y el status ganglionar postQT (HR 0.18). <sup>(306)</sup>

Dieras comparó 2 esquemas de quimioterapia como tratamiento sistémico primario (4 ciclos de AC vs 4 ciclos de Adriamicina-Paclitaxel ).<sup>(307)</sup> Los autores no observaron diferencias en SLE en función del esquema de tratamiento utilizado. Sin embargo, lo que marcó una mayor SLE fue la presencia o no de RCP (92 vs 69 %).

Otro trabajo, esta vez retrospectivo, publicado por Abrial en 2005 concluyó que los factores predictivos de supervivencia tras neoadyuvancia eran: la ausencia de afectación ganglionar ( $p > 0.0003$ ), la presencia de RE ( $p = 0.004$ ) y la RCP ( $p < 0.003$ ). <sup>(309)</sup>

En otro estudio llevado a cabo por Huang y colaboradores se observó que las pacientes con RCP presentaban una mayor SLE ( $p = 0.034$ ) y SG ( $p = 0.027$ ).<sup>(311)</sup> En esta ocasión, además de la ausencia de RCP, un elevado ki-67 se asoció también a peor pronóstico.

Otro estudio interesante fue el conducido por el grupo del Royal Marsden en 2004.<sup>(308)</sup> Como ya se había descrito en publicaciones anteriores, las pacientes con RCP presentaron una mayor supervivencia (SG a 53 meses: 91 vs 73 %;  $p = 0.02$ ). Los autores analizaron la SLE en función de la presencia de RE. Las pacientes con tumores con ausencia de receptores de estrógeno presentaron un pronóstico mucho peor. Sin embargo y como dato novedoso, cuando se obtenía una RCP el pronóstico de estas pacientes RE- no era peor ( $p = 0.62$ ) que las RE+. En la línea de estos resultados se encuentran los datos observados por Liedtke. <sup>(312)</sup> El pronóstico global de las pacientes con tumores

triple negativo fue inferior al resto en términos de SLE a 3 años (74 vs 89 %;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, aquellas pacientes que obtuvieron una RCP no presentaron peor evolución por ser triple negativo (98 vs 94 %;  $p = 0.24$ ). Resultados concordantes son los obtenidos por Sikov.<sup>(313)</sup> En su estudio, la RCP fue marcador pronóstico únicamente cuando se excluyeron del análisis las pacientes con RE+/Her-2 – (86 vs 75 %). En vista de los datos de estos 3 trabajos parece claro que aquellos tumores con ausencia de expresión de RH y sobretodo en los triple negativo, la RCP es un marcador pronóstico de peso. Frasci incluyó a 74 pacientes con tumores triple negativo en un estudio en el que se administró Cisplatino, Epirubicina y Paclitaxel neoadyuvante.<sup>(314)</sup> La tasa de RCP fue del 62.5 %, similar a la obtenido en nuestro estudio para esta población concreta. En este caso la SLE y SG a 5 años fue del 76 y 84 %. Sin embargo, cuando se compara la SLE en función de la respuesta, vemos de nuevo que las pacientes que no obtuvieron una RCP presentaron una evolución mucho peor (90 vs 56 %). Lo mismo parece ocurrir en las pacientes con tumores con sobreexpresión de Her-2. En el estudio TECHNO, la SLE (88 vs 73 %) y SG (96 vs 86 %;  $p = 0.025$ ) fueron superiores para las pacientes que obtuvieron una RCP.<sup>(316)</sup> En el análisis multivariante, el único factor pronóstico que se asoció significativamente con una peor SLE (HR 2.5;  $p = 0.013$ ) y SG (HR 4.9;  $p = 0.012$ ) fue la ausencia de RCP tras el tratamiento primario.

3 metaanálisis han evaluado la supervivencia en función de la respuesta patológica a tratamiento neoadyuvante. El primero de ellos fue publicado por Kong en 2011.<sup>(391)</sup> Se analizaron los datos de 3776 pacientes provenientes de 16 estudios en los que existía información de supervivencia en función de la respuesta patológica. Los esquemas de tratamiento consistieron en antraciclinas solas o en combinación con taxanos. La tasa de RCP fue del 17.1 %. De los 16 estudios, 12 aportaron datos de SLE y 11 de SG. Los autores concluyen que la RCP se asocia con una mayor SLE (OR 3.41) y SG (OR 3.44). En este metaanálisis no se lleva a cabo distinción según fenotipo tumoral.

En San Antonio Breast Cancer Symposium 2012 se presentaron los datos de otro metaanálisis.<sup>(317)</sup> Estos resultados se han publicado posteriormente en The

Lancet. <sup>(392)</sup> En este caso los autores consideraron elegibles únicamente aquellos estudios con al menos 200 pacientes en los que existiesen datos de supervivencia tras quimioterapia neoadyuvante. Un total de 11955 pacientes de 12 estudios fueron incluidas en el análisis. Los esquemas de tratamiento utilizados fueron antraciclinas con o sin taxanos y en el caso de los estudios TECHNO<sup>(316)</sup>, NOAH <sup>(284)</sup> y uno de los brazos del Geparquatro <sup>(278)</sup> además se incluyó Trastuzumab. La tasa de RCP fue del 22 % para mama y del 13 % para mama y axila. Las pacientes que obtuvieron una RCP presentaron una mayor SLE (HR 0.44) y SG (0.36) cuando esta era en mama y axila. Cuando se incluyó la definición de RCP sólo en mama, el beneficio fue algo inferior aunque también significativa en SLE (HR 0.60) y SG (HR 0.51). Cuando analizaron los diferentes subtipos tumorales, se observó beneficio en todos los grupos si bien hubo diferencias entre ellos. Los tumores RH+/Her-2 – que obtuvieron una RCP presentaron una mayor SLE (HR 0.49) y SG (HR 0.43). Mayor fue el beneficio observado en las pacientes triple negativo (HR 0.39 y 0.34 para SLE y SG) y en aquellas que sobreexpresaron Her-2, siempre y cuando recibieran Trastuzumab (HR 0.15 y 0.08 para SLE y SG respectivamente).

Por último, Berruti publicó otro metaanálisis en diciembre de 2014. Se incluyeron un total de 14641 pacientes de 29 estudios. Los autores en el modelo de regresión encontraron únicamente asociaciones leves entre SLE y SG con la presencia de RCP. Esta asociación parece ser mayor en aquellos esquemas de intensidad/densidad de dosis que en los que utilizaron quimioterapia estándar. Por ello, los autores concluyen que en el análisis de 29 estudios, con un elevado grado de heterogeneidad, no se puede concluir que la RCP sea un marcador subrogado de SLE y SG en las pacientes con cáncer de mama. Podría ser que en el contexto de determinados esquemas de tratamiento se comportase como un marcador pronóstico, pero no en todos los casos. <sup>(393)</sup>

#### 4.11 SLE Y SG EN FUNCIÓN DE $\Delta$ SUV $\geq$ 45 %

Cuando se analizó la supervivencia libre de enfermedad en relación con el punto de corte de  $\Delta$ SUV elegido en nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas. En ambos grupos se habían observado el mismo número de recaídas (4 vs 4). Las pacientes que obtuvieron una reducción del SUV  $\geq$ 45 % presentaron una supervivencia libre de enfermedad del 73.3 % frente al 84.6 % en las que la variación tras el primer ciclo estuvo por debajo ( $p=0.396$ ). Parece claro que el presentar una mayor reducción del SUV, si ésta no va acompañada de una RCP no aporta un beneficio en términos de SLE.

En cuanto a SG, se contabilizaron un total de 5 eventos. La SG fue del 86.7 % en las pacientes que alcanzaron el objetivo de SUV previsto y del 88.5 % en el resto. Nuevamente no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.83$ ).

La mayoría de estudios analizados no aportan información sobre seguimiento de las pacientes. Tan sólo en los estudios de Jung, Koleshnikov y Groheux está disponible esta información, haciendo referencia en todos ellos únicamente a supervivencia libre de enfermedad. En el primero se observaron diferencias significativas en SLE en función de la reducción del SUV al final del tratamiento. Un punto de corte del 84.8 % se asoció con una mayor SLE a 5 años (95.8 vs 78.6 %;  $p=0.04$ ). En cuanto al trabajo de Koleshnikov, las pacientes consideradas respondedoras por PET presentaron una mayor SLE en el momento del análisis (85 vs 44 %;  $p=0.01$ ). Por último, Groheux describió una  $\Delta$ SUV del 42 % como el mejor punto para discriminar o predecir una mayor supervivencia libre de enfermedad (100 vs 56 %;  $p=0.024$ ). Como podemos ver, en este punto, nuestro trabajo no concuerda con lo descrito en la literatura hasta la fecha.

## 4.12 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD AXILAR

Otro de nuestros objetivos fue determinar el valor de la PET en el diagnóstico de la enfermedad ganglionar axilar. Para ello la comparamos con la eco axilar, la exploración física y la RMN.

En ocasiones es difícil conocer el status real de la axila previa a cualquier maniobra quirúrgica. Hemos de tener en cuenta que en el momento que se llevó a cabo nuestro estudio, la biopsia selectiva del ganglio centinela tenía unos criterios más restrictivos que en la actualidad. Se realizó linfadenectomía en todos aquellos tumores > 3 cm independientemente de que esta fuese positiva o negativa por criterios clínicos. De cara a validar la PET en el diagnóstico axilar esto suponía un problema, ya que había pacientes que realmente presentaban afectación axilar al diagnóstico no detectada por la ECO + PAAF. Por otro lado, un porcentaje de pacientes consigue negativizar la axila con el tratamiento quimioterápico y este hecho también podría provocar un sesgo importante. Por ello decidimos considerar la afectación axilar al diagnóstico en función de los resultados anatomopatológicos posteriores. Se consideró que una axila era positiva al diagnóstico cuando presentaba cualquier de los siguientes supuestos en la evaluación quirúrgica: ganglio centinela positivo, afectación ganglionar en la pieza de linfadenectomía (B y C de Miller & Payne) o aquellos casos con ausencia de afectación ganglionar pero con estigmas postQT (respuesta ganglionar tipo D de Miller & Payne). Por el contrario, se consideró que las pacientes eran N0 al diagnóstico si presentaban ausencia de afectación axilar demostrada por biopsia selectiva del ganglio centinela o aquellas pacientes que en la linfadenectomía presentaban ausencia de afectación axilar sin cambios atribuibles a quimioterapia (grado A).

Cuando comparamos las diferentes técnicas de diagnóstico observamos:

Técnica	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión
Exploración física	58.1 %	80 %	90 %	38.1 %	63.4 %
RMN	48.3 %	90 %	93.3 %	37.5 %	58.97 %
ECO axilar	71 %	90 %	95.7 %	50 %	75.61 %
PET	83.3 %	60 %	92.6 %	37.5 %	80 %

Así, 41 pacientes presentaron algún método quirúrgico de estadificación axilar (linfadenectomía o biopsia selectiva de ganglio centinela). De estas, 31 fueron consideradas N+ al diagnóstico según los criterios anteriormente expuestos. Para la exploración física, RMN y ecografía axilar se analizaron los 41 casos. Para la PET, se censuraron los 6 casos en los que se llevó a cabo BSGC dado que se practicó después de la evaluación quirúrgica de la axila. Cuando analizamos las 4 técnicas observamos que la que aportó mayor sensibilidad fue la PET con un 83.3 %. Sin embargo, los datos de especificidad fueron los más bajos para esta técnica. Hemos de tener en cuenta que al censurar las pacientes evaluadas por BSGC, tan sólo contamos con 5 casos de axila negativa evaluados por PET y de estas 2 fueron falsos positivos. El valor predictivo positivo fue superior para la ecografía axilar. Esto es entendible dado que a las pacientes con ecografía sospechosa se les realizó PAAF, con el consiguiente diagnóstico anatomopatológico. En un caso se observó un falso positivo por una citología sospechosa que en la clasificación postcirugía fue considerada como respuesta grado A de Miller & Payne (ganglios negativos sin signos de efecto de la quimioterapia). El valor predictivo negativo fue superior para la Eco axilar aunque tan sólo alcanzó el 50 %. La técnica menos precisa fue la RMN. Finalmente, la PET fue la que obtuvo un mayor grado de concordancia al conseguir clasificar correctamente el 80 % de los casos. Esto se puede explicar pese a su baja especificidad y valor predictivo negativo debido a que la mayor parte de las axilas eran positivas (30/35) y la sensibilidad de la prueba fue muy elevada (83.3 %).

Se ha revisado la literatura al respecto con la intención de ver si lo observado en nuestro trabajo esta acorde con lo publicado hasta la fecha. Los resultados de los primeros estudios fueron muy prometedores. Tanto es así que se llegó a plantear la posibilidad de que la PET podría evitar cirugías axilares innecesarias. El estudio publicado por Utech en 1996 incluyó a 124 pacientes de las cuales 44 presentaban afectación axilar. La sensibilidad para la detección de la enfermedad a este nivel fue del 100 %. La especificidad alcanzó el 75 %. El hecho de que la tasa de falsos negativos fuese del 0 % lleva a los autores a plantear la posibilidad de obviar la cirugía axilar en las pacientes consideradas NO por PET. (334)

Los estudios posteriores no consiguieron confirmar estos datos. El mayor problema se encontró en aquellos tumores de pequeño tamaño. En estos, la sensibilidad para la detección de metástasis axilares era mucho más baja de lo esperado. En el estudio de Danforth y cols, la sensibilidad fue del 43 % en los tumores con estadios I-II y del 83 % en los estadios III-IV. (329) En el trabajo de Avril, la sensibilidad y especificidad en la detección de las pacientes N+ fue del 79 y 96 %. Sin embargo, estas cifras aumentan al 94 y 100 % cuando se incluyen sólo a los tumores de > 2 cm. Cuando se analizan los estadios I por separado, la sensibilidad de la técnica cae al 33 % aunque la especificidad se mantiene en el 100 %. (331) En nuestro caso, no existió ese problema dado que en su gran mayoría eran tumores mayores de 3cm y en los de tamaño menor la axila era clínicamente positiva.

Un trabajo posterior llevado a cabo por Gil-Rendo vuelve a incidir en la utilidad de la PET en la decisión quirúrgica. En este caso lo que concluyen los autores es que se podría evitar la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela e ir directamente a linfadenectomía en pacientes con PET positivo. El trabajo que soporta esta afirmación fue llevado a cabo con un total de 275 pacientes. En las 150 primeras se llevó a cabo linfadenectomía independientemente del resultado de la PET. En las 125 posteriores se llevó a cabo BSGC si el PET era negativo. La sensibilidad y especificidad fueron del 84.5 y el 98.5 % respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 98.4 %. Tan sólo 2 pacientes presentaron falsos positivos y un total de 22 falsos negativos. Los

falsos negativos parecen estar asociados a determinadas características del tumor. Cuando se analizaron las 50 pacientes con tumores de alto grado (G3), la sensibilidad fue del 100 %. (335)

Veronesi llevó a cabo un trabajo con 236 pacientes en otro intento de desbancar a la BSGC en el diagnóstico axilar. En esta ocasión todas las pacientes fueron evaluadas por PET y BSGC. Se llevó a cabo una linfadenectomía axilar a todas las pacientes con positividad para cualquiera de las 2 técnicas. Un 56 % de los tumores eran < 2 cm. La PET tan sólo fue capaz de identificar el 37 % de las axilas positivas en tumores pequeños. Un dato a tener en cuenta es que el 27 % de las pacientes con afectación axilar presentaron únicamente micrometástasis. Si bien la sensibilidad fue baja, la especificidad y el VPP fueron muy elevados (96 y 88 % respectivamente). Esto lleva a los autores a concluir que en caso de PET negativo se debe llevar a cabo BSGC pero que en caso de positividad de la técnica, se podría llevar a cabo una linfadenectomía obviándose la BSGC. (341)

En una línea similar, un estudio Japonés, analizó de forma retrospectiva la eficacia del PET-TAC en el diagnóstico de las metástasis axilares. (336) En este caso, el PET-TAC fue utilizado como criterio de selección para linfadenectomía o BSGC. El 80.4 % de los casos fueron identificados por la PET como N0. El 82 % de las pacientes N0 fueron tratadas con BSGC y el resto con linfadenectomía axilar. Todas las pacientes con PET-TAC positivo fueron a linfadenectomía. La sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis axilares fue del 48.1 y el 92.3 % con unos valores predictivos positivos y negativos de 72.2 y 81.1 %. Con estos resultados, los autores concluyen que la técnica no es lo suficientemente eficiente para poder determinar la indicación quirúrgica sobre la axila. Cuando se analizan los datos del estudio, observamos que la baja sensibilidad se puede explicar porque se trataba de tumores pequeños (mediana 1.7 cm). Como ya observó Danforth, la sensibilidad de la técnica en tumores pequeños es excesivamente baja.(329) Comparativamente, en nuestro caso se trataba de tumores considerablemente mayores con una media y mediana por RMN de 39.31 y 35.60 mm respectivamente.

Por último, un trabajo llevado a cabo en el Hospital Clínic de Barcelona evaluó la capacidad del PET-TAC en la estadificación axilar en tumores > 3 cm. Si bien la sensibilidad fue mayor a los estudios previamente comentados, esta tan sólo alcanzó el 70 %. Sin embargo, la especificidad fue del 98 %. En este caso, los autores concluyen que la técnica infraestima la presencia de metástasis axilares y esto se debe sobretodo a los problemas para la detección de la enfermedad micrometastásica. (339)

Hasta el momento, lo que podemos concluir de los estudios que evaluaban la utilidad de la PET sin compararla con otras técnicas es que no es lo suficientemente precisa para, por si sola, determinar el tipo de cirugía axilar.

A continuación haremos hincapié en la comparación con otras técnicas diagnósticas. Cuando analizamos la literatura, nos encontramos por norma general datos que afirman que la PET no aporta mayor información que la ecografía axilar. En nuestro trabajo los puntos fuertes de la PET fueron su sensibilidad (83.3%) y valor predictivo positivo (92.6 %). La ecografía axilar fue superior a la PET en especificidad (90 vs 60 %), VPP (95.7 vs 92.6 %) y VPN (50 vs 37.1 %).

Chae y colaboradores publicaron un estudio con 108 pacientes sin adenopatías axilares palpables. (337) Se llevó a cabo PET-TAC, mamografía y ecografía a todas las pacientes de forma previa a la realización de la BSGC y linfadenectomía axilar. La PET-TAC presentó una sensibilidad del 48.5 %, una especificidad del 84 % y fue capaz de identificar correctamente al 73.2 % de las pacientes. La mamografía fue la prueba menos sensible con tan sólo un 33.3 % aunque obtuvo la especificidad más alta con un 96 %. Por último, la ecografía fue algo mejor que el PET-TAC en todos los parámetros (S 51.5, E 89.3 y concordancia diagnóstica del 77.8 %). Con respecto a la interpretación de los datos, debemos comentar que se trataba de tumores relativamente pequeños (media de 19.2 mm) y esto podría explicar la baja sensibilidad obtenida. Este valor de sensibilidad del 48.5 % es bastante concordante con lo que habían observado Danforth (329) y Taira (336) en series con tumores de tamaños similares a los incluidos por Chae.

Ueda publicó los resultados de un estudio en el que combinaron PET-TAC con ecografía en la estadificación axilar.<sup>(338)</sup> La evaluación por 18FDG-PET/TAC fue capaz de identificar eficazmente el status de la axila en un 83 % de los casos con una sensibilidad del 59 % y una especificidad del 95 %. Por el contrario, la ecografía axilar consiguió diagnosticar correctamente el 85 % de las axilas, siendo la sensibilidad y especificidad del 54 y 99 % respectivamente. Dos detalles a tener en cuenta a la hora de interpretar los datos: nuevamente el tamaño tumoral parece ser un handicap ya que un 55 % de los tumores fueron T1. A esto hay que añadir otro factor que juega en contra del PET-TAC y es que un 32 % de los tumores fueron de bajo grado y por tanto metabólicamente poco activos.

Heusner comparó la eficacia de PET-TAC frente a la combinación de exploración física y ecografía para la detección de metástasis axilares. En torno al 50 % de los tumores eran < 2 cm y 10 de las 30 pacientes presentaban afectación axilar. La tasa de detección de metástasis axilares fue algo mayor para PET-TAC pero no alcanzó la significación estadística (80 vs 70%;  $p=0.067$ ) sobretodo en base al bajo número de pacientes evaluados. Estos datos de sensibilidad se asemejan a los observados en nuestro estudio para las dos técnicas (83.3 vs 71 %).<sup>(340)</sup>

En 2011 se publicó un metaanálisis que incluyó 2591 pacientes a las que se les realizó PET o PET/TC como parte de la estadificación axilar. La sensibilidad y especificidad fue del 63 y 94 % (66 y 93 % para PET sin TC). El mayor problema se observó en la detección de micrometástasis, que fue de tan sólo el 11 %. Los autores de este metaanálisis concluyen que PET o PET/TC no deben sustituir a la BSGC en la evaluación de las metástasis ganglionares dada su baja sensibilidad y elevada tasa de falsos negativos.<sup>(342)</sup>

Tras esta revisión podemos concluir que en nuestro caso la PET presenta una sensibilidad mayor de lo que hemos podido observar en la literatura publicada. Este hecho se podría justificar al menos en parte por las características de nuestra población. La mayoría de los tumores fueron > 3 cm y de intermedio o alto grado. Tan sólo un 11.9 % de las pacientes presentaba tumores G1.

#### 4.13 FACTORES RELACIONADOS CON LA RCP

La asociación entre respuesta a la quimioterapia y determinados factores dependientes del tumor es de sobra conocida. En nuestro estudio hemos analizado la relación entre RE, RP, grado nuclear, ki-67 y fenotipo tumoral con la tasa de RCP. Her-2 es un potente factor predictivo de respuesta a quimioterapia, en especial a aquellos esquemas que contienen agentes anti-Her2 como Trastuzumab. En nuestro caso se ha prescindido de su análisis debido a la escasa representación en nuestra cohorte.

#### GRADO NUCLEAR, RECEPTOR DE ESTRÓGENO Y PROGESTERONA

En este primer apartado se analizan los datos correspondientes a grado nuclear, RE y RP de forma conjunta para facilitar el análisis de la literatura. En la mayoría de trabajos se incluyen de forma conjunta junto a Her-2. Tan sólo en los más recientes se intenta agrupar a las pacientes en grupos fenotípicamente similares.

En nuestro estudio, el número de pacientes con tumores G1 fue muy limitado y por ello se agruparon conjuntamente con los G2. En el análisis comparativo observamos que del total de las 11 RCP, 7 fueron obtenidas en tumores G3 (63.63 %). En el análisis de la tasa de RCP en función del grado nuclear observamos diferencias significativas a favor de las pacientes con un elevado grado nuclear. Los tumores G3 presentaron una tasa de RCP del 58.3 % frente al 13.79 % para las G1-2 ( $p=0.007$ ). Dentro del grupo de tumores con menor grado nuclear, hay que destacar que ninguna paciente con un tumor G1 presentó una RCP.

Al igual que el grado nuclear, la ausencia del receptor de estrógeno fue un potente predictor de RCP en nuestro trabajo. Un 66.6 % de las pacientes con ausencia de RE presentaron una RCP. Sin embargo, tan sólo un 10.34 % de las pacientes con expresión de RE obtuvieron una RCP. Estas diferencias son claramente significativas ( $p=0.001$ ). Lo mismo ocurrió con el receptor para la

progesterona, su ausencia se asoció a una mayor tasa de RCP (60 vs 7.69 %;  $p=0.001$ ).

A continuación se revisa la literatura al respecto:

El papel del grado nuclear como predictor de respuesta ha sido evaluado en varios trabajos. Prisack llevó a cabo un estudio con 517 pacientes a las que se les administró tratamiento con 6 ciclos de Epirrubicina + Ciclofosfamida asociado o no a radioterapia preoperatoria. Dado que en nuestro estudio las pacientes se trataron con quimioterapia neoadyuvante sin radioterapia, nos centraremos en la cohorte que recibió sólo tratamiento sistémico primario. La tasa de RCP fue del 18.2 % y un 47 % presentaron una respuesta parcial con reducción del tumor > 50 %. La proporción de pacientes con tumores G3 que obtuvo RCP fue superior a la obtenida en las G2 y G1 (20.8 vs 8.7 vs 4 %;  $p=0.008$ ). (394)

Untch observó resultados similares en un estudio que comparaba quimioterapia neoadyuvante convencional o un esquema de densidad de dosis en pacientes con tumores mayores de 3 cm. Cerca de un 20 % de las pacientes presentaban carcinoma inflamatorio de mama. Los factores que se asociaron a la presencia de RCP fueron: haber recibido tratamiento con dosis densas (OR 2.1;  $p=0.011$ ), la ausencia de receptores hormonales (OR 3.77;  $p<0.001$ ) y un grado nuclear de 3 (OR 2.77;  $p>0.001$ ). (395)

Otro estudio fase III del grupo alemán comparó la eficacia de un tratamiento secuencial basado en antraciclinas y taxanos (AC seguido de Docetaxel) frente a la concomitancia (AD). Fueron incluidas 913 pacientes con tumores T2-3N0-2 y el objetivo principal fue la tasa de RCP. Nuevamente se observó que un grado nuclear elevado (21.4 vs 5.5 %;  $p=0.001$ ) y la ausencia de receptores hormonales (22.8 vs 6.2 %;  $p=0.001$ ) se asociaba a una mayor tasa de RCP. Además los autores observaron que el tratamiento secuencial fue superior al concomitante (14.3 vs 7 %;  $p=0.0011$ ). Este último punto, probablemente se pueda explicar por el hecho de que las pacientes que incluídas en el tratamiento secuencial recibieron un total de 8 ciclos de QT, frente a los 4 ciclos que recibieron el resto. (268)

El estudio Gepartrio incluyó 2090 pacientes a las que se les administró quimioterapia sistémica primaria con esquema TAC. Aquellas pacientes que no obtuvieron una respuesta clínica >50 % tras el 2º ciclo fueron consideradas no respondedoras (622 p; 29.8%), y por tanto fueron aleatorizadas a continuar con el mismo esquema o a recibir 4 ciclos de Capecitabina + Vinorelbina. La tasa de RCP fue del 5.3 % en las pacientes que continuaron con TAC y del 6 % en las que recibieron la combinación oral. Los factores asociados con una mayor RCP fueron: la ausencia de RH (8.4 vs 1.8 %;  $p=0.009$ ), la sobreexpresión de Her-2 (8.3 vs 3.2 %;  $p=0.016$ ) y un elevado grado nuclear ( 9.5 vs 4.2 %;  $p=0.018$ ). (273)

Un segundo análisis se llevó a cabo en la población de pacientes respondedoras. Estas fueron aleatorizadas a continuar con esquema TAC hasta completar 6 u 8 ciclos. En este caso los factores que se asociaron a una mayor respuesta fueron: la edad <50 años (OR 1.68;  $p=0.001$ ), grado nuclear 3 (OR 2.53;  $p=0.001$ ) y ausencia de receptores hormonales (OR 6.53;  $p=0.001$ ). Sin embargo, la presencia de Her-2 no fue predictiva de respuesta completa, aunque hay que tener en cuenta que no se administró terapia anti-Her2. Tampoco una duración mayor de la quimioterapia se asoció a mejores resultados. (272)

El estudio Geparquattro comparó varios esquemas de tratamiento según subtipo tumoral. Los datos de la cohorte Her-2 tratadas con Trastuzumab fueron publicados en el año 2010. (278) En esta ocasión, la presencia de un mayor grado nuclear no fue factor predictivo de respuesta completa (33 vs 30 %;  $p=0.458$ ). Sin embargo, se confirma el valor de la ausencia de RH como predictor de eficacia del tratamiento en esta población Her-2+ (43.5 vs 23.4 %;  $p<0.001$ ), tal y como se ha visto posteriormente en estudios como Neo-allto (287) y Neosphere (291).

El estudio Prepare comparó un esquema de quimioterapia basado en antraciclinas frente a un esquema con antraciclinas, taxanos y CMF a dosis densas. La tasa de RCP fue mayor para este último (20.9 vs 14.3 %;  $p=0.019$ ). En el análisis de los factores relacionados con la respuesta se observó que la

presencia de un grado nuclear elevado (OR 4.65;  $p < 0.001$ ), la ausencia de receptores hormonales (OR 5.05;  $p < 0.001$ ) y las dosis densas (OR 1.51;  $p = 0.043$ ) se asociaban con una mayor tasa de RCP. <sup>(396)</sup>

Como hemos visto hasta el momento, hay unanimidad en considerar el grado nuclear y la ausencia de receptores hormonales como potentes factores predictivos de respuesta. Sin embargo, existe un trabajo publicado que incluía pacientes con población con sobreexpresión de Her-2 en el que no se observa asociación alguna. El estudio TECHNO incluyó terapia anti-Her2 basada en Trastuzumab como parte del tratamiento sistémico primario. La ausencia de RH (OR 1.34;  $p = 0.297$ ) y un elevado grado nuclear (OR 1.48;  $p = 0.198$ ) no se asoció con una mayor tasa de RCP. <sup>(316)</sup>

Una publicación de 2011 analizó conjuntamente los grandes estudios de neoadyuvancia del grupo alemán. En este se relacionan con la respuesta completa patológica varios factores como la edad o el tipo de tratamiento administrado. Los factores relacionados con el tumor que se asociaron a una mayor RCP fueron: la presencia de carcinoma ductal infiltrante (23 vs 9 %;  $p < 0.001$ ), un elevado grado nuclear sobre G2 o G1 (30 vs 15 vs 7 %;  $p < 0.001$ ), la ausencia de RH (36 vs 13 %;  $p < 0.001$ ) y la expresión de Her-2 (32 vs 17 %;  $p < 0.001$ ). <sup>(397)</sup>

Por último, en el metaanálisis publicado en 2014 por Patricia Cortazar se analizaron los resultados de los grandes estudios de neoadyuvancia. Se disponen de datos de 11955 pacientes de 12 trabajos. La tasa de respuesta varió en función del grado nuclear, siendo esta mayor cuanto más indiferenciado fuese el tumor. Un 25.8 % de los tumores G3, un 12.3 % de los G2 y un 7.8 % de los G1 obtuvieron una RCP. <sup>(394)</sup>

Visto esto podemos concluir que los resultados de nuestro estudio concuerdan con lo publicado hasta la fecha. Aquellos tumores con ausencia de expresión de receptores hormonales y con un mayor grado nuclear presentan una mayor tasa de RCP.

## KI-67

En nuestro estudio se incluyeron tan sólo 3 tumores con bajo índice proliferativo (<14 %). Por ello, en el análisis se decidió agrupar aquellas pacientes con ki-67 < 30 % en una sola categoría. El 81.8 % de las RPC se observó en tumores con ki-67 >30 %. Cuando se compara el grupo de alto índice proliferativo frente al resto, vemos que la tasa de RCP fue claramente superior en las pacientes con un alto índice proliferativo (40.9 vs 11.11%). Pese a la magnitud de esta diferencia, no se alcanzó la significación estadística ( $p=0.073$ ) debido al escaso número de la muestra.

Ki-67 ha sido evaluado como marcador pronóstico y predictivo en los últimos años. En neoadyuvancia se ha intentado correlacionar con la respuesta completa patológica, aunque los datos son menos sólidos que en los factores analizados previamente. En una revisión publicada en 2010 fueron incluidos 12 estudios de los cuales 7 contaban con una población de más de 100 pacientes y tan sólo 1 de ellos fue aleatorizado. En 7 de los trabajos analizados concluyeron que ki-67 era un marcador predictivo de respuesta clínica y patológica completa, aunque tan sólo en 4 de ellos fue un factor predictivo independiente en el análisis multivariante. A continuación se analizan los datos de los estudios evaluados en esta revisión, a excepción de aquellos llevados a cabo con hormonoterapia primaria. <sup>(398)</sup>

Mcgrogan en 1996 ya describió el valor predictivo de MiB1(antiki-67) en una población de 127 pacientes. En el análisis univariante, la presencia de un ki-67 >40 % se asoció a una mayor tasa de RCC y RCP ( $p=0.009$ ). A su vez, en el análisis multivariante se observó que la OR para la obtención de RCP era de 4.12 ( $p=0.007$ ) en las pacientes con un elevado índice proliferativo. <sup>(399)</sup>

Penault-Llorca publicó los datos de 710 pacientes tratadas de forma neoadyuvante durante más de 20 años. Los esquemas de tratamiento utilizados fueron variados. Las pacientes con positividad para ki-67 presentaron una mayor tasa de respuesta completa clínica ( $p=0.013$ ) y patológica ( $p=0.02$ ). Hay que tener en cuenta que el punto de corte para la positividad se

encontraba en un 1 %. No obstante, los autores analizaron los datos con puntos de corte del 10 y 20 % llegando a las mismas conclusiones.<sup>(400)</sup>

Bottini analizó 3 puntos de corte para ki-67 (<10, 11-29 y >30 %) como predictores de respuesta a QT primaria. Los autores no observaron diferencias en la respuesta en función de los diferentes grupos. Sin embargo, la reducción del ki-67 fue un importante predictor de respuesta. Por otro lado, un elevado ki-67 postQT se asoció a una menor SLE. En nuestro caso, no se ha analizado la reducción del ki-67 como predictor de respuesta. Dado que nuestro objetivo era la respuesta completa, esto no tiene sentido ya que en estas pacientes no se dispone de tumor residual. <sup>(401)</sup>

Jones analizó ki-67 en 175 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante basado en antraciclinas o CMF. En este caso, no se planteó un punto de corte. En el análisis multivariante, la presencia de un ki-67 elevado se asoció a una mayor tasa de RCP ( $p < 0.04$ ). Sin embargo, esta relación no se observa cuando se lleva a cabo el análisis multivariante donde se tiene en cuenta el resto de factores clínicos asociados como la presencia de RH o el grado nuclear.<sup>(402)</sup>

Petit evaluó varios factores clínicos entre los que se incluía ki-67. Las 99 pacientes del estudio recibieron tratamiento con FEC100. Se dió como positivo un valor de ki-67 > 20 %. La tasa de RCP fue claramente superior en el grupo que presentó un elevado índice de proliferación (23 vs 4 %;  $p = 0.01$ ). Nuevamente ki-67 fue factor predictivo en el análisis univariante, aunque no cuando se tienen en cuenta el resto de factores asociados (Her-2, RH, grado nuclear y topoisomerasa II). <sup>(403)</sup>

Bozzetti en un estudio con 81 pacientes tratadas de forma neoadyuvante con antraciclinas observó que un valor de ki-67 > 20 % era predictivo de respuesta ( $p = 0.033$ ). En el análisis multivariante, resultó ser el único factor asociado significativamente a RCP (OR 3.08;  $p = 0.03$ ). Sin embargo, esto no ocurrió para la dosis de antraciclina, la presencia de RH o Her-2. <sup>(404)</sup>

La cohorte de 62 pacientes estudiada por Pohl recibió tratamiento sistémico primario con CMF o Epirubicina y Docetaxel. En este caso no se evaluó un punto concreto de ki-67, sino las diferencias existentes en función de la

respuesta. Los autores observaron que las pacientes que presentaban una RCP tenían un valor de ki-67 basal más elevado (40 vs 20 %;  $p=0.02$ ). (405)

Un trabajo del grupo Geicam evaluó el papel de Docetaxel semanal en neoadyuvancia. Contamos con datos de ki-67 de 36 de las pacientes. Se comparó la tasa de RCP con un punto de corte de ki-67 del 20 %. No se observaron diferencias en tasa de respuesta completa patológica en función de un índice proliferativo mayor o menor 20 % (14 vs 17 %;  $p=0.814$ ). (406)

Colleoni evaluó varios factores clínicos en relación con la respuesta a terapia sistémica primaria. Entre ellos se encontraba la presencia de expresión de ki-67 > 20 %. En este caso los autores observaron que la presencia de un índice proliferativo por encima de ese corte se asociaba a una probabilidad 8.7 veces superior de obtener una RCP ( $p<0.0001$ ). (407)

El grupo alemán, por su parte, intentó correlacionar una serie de factores clínicos como RE, RP, Her-2, ki-67, p53, bcl-2 y la respuesta clínica tras 2 ciclos con la RCP. Las pacientes recibieron un tratamiento basado en antraciclinas y Docetaxel a dosis densas con o sin Tamoxifeno. La tasa de respuesta completa patológica fue de tan sólo un 9.7 % de las 248 pacientes. No se observaron diferencias significativas en tasa de RCP (4 vs 11.6 %;  $p=NS$ ) según bajo (<15 %) o intermedio/alto (16-30 % y >30%) índice proliferativo. La asociación de Tamoxifeno se tradujo de forma no significativa en un mayor número de RCP en las pacientes con ki-67 <15 % (6.1 vs 2.4 %) y a la inversa en aquellas con índice proliferativo >30 % (11.6 vs 22.9 %). (408)

Fasching evaluó el papel de ki-67 como predictor de respuesta y factor pronóstico en 552 pacientes tratadas de forma neoadyuvante con quimioterapia. Un índice proliferativo elevado fue definido como aquel ki-67 > 13 %. Los esquemas de tratamiento fueron variados (antraciclinas, antraciclinas y taxanos, taxanos sólo o CMF). Un 49 % de las pacientes con sobreexpresión de Her-2 recibieron Trastuzumab. Se observó mayor tasa de RCP en aquellas pacientes con tumores de alto grado (G3), RE negativo, RP negativo y Her-2 positivo al igual que en los estudios analizados en apartados anteriores. En cuanto a ki-67, se observaron diferencias significativas en RCP (29 vs 4.3 %) a favor de las pacientes con tumores con índice de proliferación >

13 %. En el análisis multivariante, un ki-67 elevado se asoció con una probabilidad de RCP 3.51 veces superior ( $p=0.01$ ). Otro dato interesante es el análisis que se llevó a cabo en función del subtipo tumoral y el valor de ki-67. Para los tumores RH positivo/Her-2 negativo (8 vs 2.9;  $p=0.05$ ), RH positivo/Her-2 positivo (44.3 vs 14.3 %;  $p=0.03$ ), Her-2 positivo (52 vs 28.8 %;  $p=0.03$ ) hubo diferencias significativas en tasa de RCP a favor de un mayor índice proliferativo. Sin embargo, esta situación no se observó en los tumores triple negativo (49.2 vs 14.3 %;  $p=0.12$ ). Esta ausencia de significación estadística, pese a prácticamente triplicar la tasa de RCP, se explica por el bajo número de estos tumores con ki-67  $<13$  % ( $n=7$ ) incluidos en el estudio. Finalmente, los autores evaluaron el mejor punto de corte de ki-67 para diferenciar a las pacientes con RCP. En los tumores RH positivo/Her-2 negativo este estaría en un 38 % (RCP: 18.9 vs 3 %;  $p<0.0001$ ), en Her-2 positivo/RH negativo en un 18 % (RCP 46.3 vs 18.2 %;  $p=0.02$ ) y en triple negativo en 35 % (RCP: 54.3 vs 16.7 %;  $p<0.01$ ). (409)

Como se ha podido comprobar en la revisión anterior, los resultados son dispares. Un ki-67 elevado parece asociarse a una mayor tasa de RCP. Sin embargo, el mejor punto de corte no ha sido definido. Existe gran heterogeneidad de criterios a la hora de clasificar a las pacientes en alto o bajo índice de proliferación. Además, el hecho que en muchos de los estudios éste solo tuviese significación en el análisis univariante, nos está dejando patente su dependencia de otros factores. Es bien conocido que los tumores de alto grado, con ausencia de RH o con sobreexpresión de Her-2 presentan un mayor ki-67.

En nuestro trabajo existen diferencias en la tasa de respuesta en función del ki-67, si bien éstas no llegan a alcanzar la significación estadística. Esto, en principio podría ser debido al pequeño tamaño muestral y al escaso número de tumores con ki-67  $< 30$  %. Tan sólo 3 pacientes presentaban tumores con índice de proliferación  $< 14$  % y ninguna de ellas obtuvo una RCP.

## RCP Y FENOTIPO TUMORAL

El análisis de RCP en función del fenotipo tumoral se llevó a cabo agrupando ambas categorías de tumores luminales (A y B) frente a triple negativo. Dado que sólo se incluyeron 2 pacientes con tumores que sobreexpresaban Her-2, se ha excluido esta categoría del análisis. Las pacientes con tumores triple negativo obtuvieron una tasa de RCP claramente superior que las diagnosticadas de tumores luminales (70 % vs 11.3 %;  $p=0.001$ ). Pocos de los estudios que han evaluado la PET en el contexto de la neoadyuvancia aportan datos sobre respuesta en función del fenotipo tumoral. Koolen describe una tasa de RCP del 68 % en los tumores Her-2 positivo, 61 % en los triple negativo y del 16 % en los RE positivo/Her-2 negativo <sup>(372)</sup>. Este dato también está recogido en el trabajo de Kearn. En este caso, las diferencias en tasa de RCP se observaron entre triple negativo y el resto (25.7 vs 7.9 %;  $p=0.037$ ).<sup>(370)</sup> El estudio de Groheux incluyó tan sólo población triple negativo ( $n=20$ ).<sup>(376)</sup> En este caso la tasa de RCP fue inferior a lo observado en nuestro trabajo (30 %).

Cada vez disponemos de más datos de estudios de neoadyuvancia en los que se evalúa la respuesta patológica en función de criterios fenotípicos. La mayoría de ellos no utiliza la clasificación fenotípica de Perou en luminal A, B, triple negativo y Her-2. Lo más habitual es encontrarnos trabajos en los que se divide a las pacientes en RH positivo/Her2 negativo, triple negativo, RH positivo/Her2 positivo y RH negativo/Her2 positivo.

Entre los más reciente tenemos 2 estudios del grupo alemán: el geparsixto y el geparsepto. En el primero de ellos se administró quimioterapia con Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal y Doxorubicina liposomal no pegilada a 20 mg/m<sup>2</sup> también cada 7 días. Las pacientes con tumores triple negativo recibieron a su vez Bevacizumab. En el caso de existir sobreexpresión de Her-2 se les administró Lapatinib + Trastuzumab. En ambos casos, las pacientes fueron aleatorizadas a recibir Carboplatino o no. En el análisis de respuesta, la adición de carboplatino se asoció a mayor tasa de RCP en pacientes triple negativo (53.2 vs 36.9 %;  $p=0.005$ ) pero no en la cohorte con sobreexpresión de Her-2 (32.8 vs 36.8 %;  $p=0.581$ ). <sup>(281)</sup>

En San Antonio Breast Cancer Symposium 2014 fueron presentados los datos del estudio Geparsepto. 1200 pacientes fueron aleatorizadas a recibir tratamiento con Paclitaxel o Nab-Paclitaxel durante 12 semanas seguido de 4 ciclos de EC. En las pacientes con sobreexpresión de Her-2 además se administró tratamiento con Trastuzumab y Pertuzumab. La tasa de RCP fue mayor en el brazo de pacientes tratadas con Nab-Paclitaxel (38 vs 29 %). Se ha de tener en cuenta que la definición de RCP en este trabajo es la habitual en el grupo de trabajo alemán y que excluye a las pacientes con carcinoma in situ residual. Cuando se incluye la presencia de CDIS dentro de la definición de RCP observamos que estas ascienden a 43 y 34 % respectivamente. En el análisis según el subtipo molecular observamos una tasa de RCP en la rama de Nab-Paclitaxel del 16 % en RH positivo/Her2 negativo, 48.2 % en triple negativo, 56.4 % en Her2 positivo/RH positivo y 74.6 % en Her2 positivo/RH negativo. Se compararon las tasas de respuesta en función del subtipo tumoral y el tratamiento administrado. El único grupo en el que Nab-Paclitaxel fue significativamente superior a Paclitaxel fue en el de los tumores triple negativo (48.2 vs 25.7 %;  $p < 0.001$ ). (282)

A continuación se analizan dos estudios llevados a cabo en determinados fenotipos. El grupo Geicam publicó en 2012 un estudio fase II, aleatorizado, en pacientes con tumores luminales operables que fuesen subsidiarias de recibir terapia sistémica primaria. Se aleatorizaron 95 pacientes fueron aleatorizadas a recibir quimioterapia con 4 ciclos de Epirrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> seguido de 4 ciclos de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> o terapia endocrina con Exemestano. La tasa de respuestas clínicas fue de 66 % para el brazo de quimioterapia frente a 48 % para el de hormonoterapia ( $p=0.07$ ). La población de pacientes con ki-67 < 10 % representó el 42 % de los casos. Este grupo presentó una tasa de respuestas clínicas similar con ambos tratamientos (63 vs 58 %,  $p=0.74$ ), y aquellas con índices proliferativos mayores tuvieron una tendencia hacia la significación a favor de la quimioterapia (TR: 67 vs 42%,  $p=0.07$ ). Tan sólo 1 paciente (2.12 %) del brazo de quimioterapia obtuvo una RCP frente a ninguna de las tratadas con hormonoterapia. La tasa de RCP en nuestra población luminal fue superior a la observada en este trabajo. Hay que tener en cuenta que las poblaciones son claramente diferentes. En el estudio

del grupo Geicam hasta un 42 % de las pacientes presentaban ki-67 <10 % y en el nuestro tan sólo un 7 % fueron clasificados como luminal A. Este hecho puede explicar las diferencias observada en respuesta completa patológica (2.12 vs 11.3 %). (301)

Una segunda cohorte del estudio Geicam/2006-03 incluyó aquellos tumores con un fenotipo basal-like. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 4 ciclos de quimioterapia con esquema FEC-90 seguido de otros 4 con Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> sólo o 75 mg/m<sup>2</sup> asociado a Carboplatino 6 AUC. La tasa de RCP en mama fue similar en ambos brazos (36 vs 30 %; p=0.61). Ambos brazos obtuvieron peores resultados que los observados en nuestro trabajo con esquema TAC para esta subpoblación de pacientes. (410)

El estudio Gepartrio utilizó el mismo esquema de tratamiento que el que se administró en nuestro estudio. La tasa de respuesta completa patológica fue del 20.5 %. Las pacientes con tumores triple negativo obtuvieron mejores resultados que el resto (38.9 vs 15.2 %; p<0.0001). Estas cifras fueron más elevadas en las pacientes triple negativo menores de 40 años con una tasa de RCP del 57 %. Los tumores con expresión de RH tan sólo presentaron un 11.2 % de RCP. Esta correspondió en los tumores luminal B a un 24.1 y un 17.8 % según fuesen mayores o menores de 40 años y de un 10.1 y un 6.6 % en los luminal A, también en función de la edad. (411)

Para acabar, el análisis conjunto de los estudios del grupo alemán publicado por Von Minckwitz y el metaanálisis de Cortazar publicados en 2011 y 2014 respectivamente, presentan datos sobre RCP y fenotipo tumoral. En el primero de ellos, la mayor tasa de RCP la obtuvieron las pacientes con Her2 positivo/RH negativo (41 %) y las Her2 negativo/RH negativo (34 %) frente a las Her2 positivo/RH positivo (24%) y Her2 negativo/RH positivo (9%). (397) En el segundo, las pacientes Her-2 se agruparon en función de si habían recibido o no Trastuzumab y las RH positivo/Her2 negativo en relación con el grado nuclear. La mayor tasa de RCP la obtuvo el subgrupo de pacientes Her2 positivo/RH negativo que recibió Trastuzumab (50.3 %) seguido de las triple negativo (33.6 %). Los grupos con peor respuesta fueron las RH positivo/Her2

negativo G3 con un 16.2 % y RH positivo/Her2 negativo G1-2 con tan sólo un 7.5 %. (392)

En conclusión, podemos decir que en nuestro estudio se confirma que la tasa de RCP es superior en aquellos tumores triple negativo. En nuestra experiencia la tasa de RCP en esta población fue algo superior a la descrita en la literatura. Los tumores luminales presentan tasas de respuesta completa baja, en especial aquellos con un fenotipo luminal A. En nuestro trabajo ninguna de las 3 pacientes clasificadas como luminal A obtuvo una RCP. Esto está acorde a lo descrito en la bibliografía analizada. Este grupo de pacientes con RH + e índice proliferativo bajo parece obtener beneficios similares cuando se trata con quimioterapia u hormonoterapia sistémica primaria. Por último, aquellos tumores con sobreexpresión de Her-2 y especialmente aquellos con RH negativo (fenotipo Her-2) obtienen elevadas tasas de RCP. En nuestro trabajo no se ha evaluado este grupo de pacientes al no estar representadas en la muestra, por lo que no podemos extraer más conclusiones que las derivadas de la literatura disponible.

## **VI. CONCLUSIONES**

## OBJETIVO PRINCIPAL:

Se ha logrado demostrar el objetivo principal del estudio: en pacientes con carcinoma de mama Her-2 negativos estadios II-III A tratados con quimioterapia con esquema TAC, una reducción del SUV  $\geq 45$  % el día + 8 del primer ciclo, es capaz de predecir que pacientes van a obtener una RCP. La sensibilidad y especificidad para este punto de corte fueron del 70 y el 76 % respectivamente.

## OTROS HALLAZGOS:

- El tratamiento neoadyuvante con Docetaxel, Adriamicina y Ciclofosfamida en carcinoma de mama estadio II-III, obtiene una elevada tasa de RCP (26.2 %).
- Las pacientes con tumores triple negativo son las que obtienen mayor tasa de RCP. Por el contrario, los tumores luminales y en especial los luminales A, presentan una muy baja tasa de RCP cuando se administra quimioterapia sistémica primaria. Estos datos son concordantes con la literatura.
- La respuesta obtenida a la QT neoadyuvante se asoció de forma significativa con el pronóstico de las pacientes. Aquellas que obtuvieron una respuesta patológica G4-5 de Miller&Payne presentaron una mayor SLE y SG. Por el contrario aquellas con una respuesta G1-2 se asociaron a una mayor probabilidad de recaída y muerte.
- Las pacientes que obtuvieron una RCP presentaron una significativa mayor reducción del SUV que el resto.
- Los factores asociados a una mayor RCP, además de la reducción del SUV, fueron la ausencia de expresión de receptores hormonales (RE y RP) y un grado nuclear elevado. Pese a que las pacientes con un elevado ki-67 presentaron una mayor tasa de respuestas, esta diferencia no llegó a alcanzar la significación estadística.

- El mejor punto de corte de  $\Delta$ SUV según la curva ROC para la predicción de respuesta el día + 8 del primer ciclo se encuentra en 39.20 %. Con este se obtiene una mayor sensibilidad (80 %) que con el punto prefijado en nuestro trabajo, aunque se reduce ligeramente la especificidad (70 %).
- En nuestro trabajo no se consiguió identificar un punto de corte de  $\Delta$ SUV por debajo del cual se pudiese predecir que pacientes no se benefician del tratamiento sistémico primario con el esquema TAC.
- Tal y como era de esperar, los tumores asociados a una mayor proliferación como es el caso de los que no expresan RE, triple negativo, G3 y un ki-67 >30 % presentaron un mayor SUV basal.
- Los tumores con un mayor SUV basal no se asociaron con una mayor tasa de RCP.
- No se observaron diferencias en el SUV del día + 8 entre aquellas pacientes que obtuvieron una RCP y las que no.
- Una reducción del SUV  $\geq$ 45 % no se correlacionó con un mejor pronóstico. Por tanto, parece que una respuesta metabólica precoz no confiere un beneficio si esta no se asocia a una posterior RCP.

- La PET presentó una sensibilidad superior a la ECO-PAAF para estadiar la axila, pero la especificidad, VPP y VPN favorecen a la ecografía + PAAF, que sigue siendo el gold estandar en el estudio axilar.
  
- Las pacientes que obtuvieron una respuesta completa ganglionar no presentaron valores de  $\Delta$ SUV a nivel axilar diferente del resto.

## **VII. ANEXO**

## **Consentimiento informado para realizar tomografía por emisión de positrones (PET/TAC)**

Sé que se me va a practicar una PET/TAC por indicación del Dr./Dra ..... y me han informado convenientemente del tipo de exploración, características y motivo por el cual se solicita. Las radiaciones ionizantes no son inocuas y en un principio están contraindicadas en el embarazo, a no ser que el beneficio obtenido se considere superior al riesgo de uso de las mismas. También me han explicado cuales son las ventajas de esta exploración frente a otras técnicas disponibles que no usan radiaciones ionizantes y me informan que si lo deseo me pueden hacer un cálculo de la dosis absorbida.

### **DECLARACIÓN DE CONFORMIDAD Y FIRMAS**

D/Dña ..... con DNI ..... he sido informada convenientemente de la exploración que me van a realizar y me han explicado sus riesgos y complicaciones. Por ello, doy mi consentimiento para que me realicen esta exploración. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar el consentimiento cuando lo crea oportuno.

**FIRMA DEL PACIENTE**

**FECHA**

DR/DRA..... he informado al paciente del tipo y características de la exploración que se le va a realizar explicándole los posibles riesgos y complicaciones.

**FIRMA DEL MÉDICO**

**FECHA**

HOSPITAL UNIVERSITARIO  
 "MIGUEL SERVET"  
 Pº Isabel la Católica, 1-3  
 50009 ZARAGOZA

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RECIBIR QUIMIOTERAPIA

**Nº HISTORIA** \_\_\_\_\_

DON/DOÑA (nombre y 2 apellidos) \_\_\_\_\_

de \_\_\_\_ años de edad, con domicilio en \_\_\_\_\_ y D.N.I. \_\_\_\_\_

DON/DOÑA (nombre y 2 apellidos)

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad,

con domicilio en \_\_\_\_\_ y D.N.I: nº

\_\_\_\_\_ en calidad de \_\_\_\_\_ de

(Repres. legal, familiar o allegado)

\_\_\_\_\_ (nombre y 2 apellidos del paciente)

### DECLARO

Que el DOCTOR/A \_\_\_\_\_ (nombre y 2 apellidos del facultativo o persona que da información)

me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a recibir QUIMIOTERAPIA.

1- El tratamiento consiste en recibir varios medicamentos, algunos por vía intravenosa, en ciclos repetidos, durante varios meses.

El motivo que lo hace necesario es que estoy diagnosticado/a de \_\_\_\_\_ y los médicos que me atienden consideran que sería conveniente recibir quimioterapia para el tratamiento de esta enfermedad, ya que los beneficios que se pueden obtener de ella, son mayores que los posibles inconvenientes.

2- No obstante, dicho tratamiento puede producir efectos secundarios (toxicidad), siendo los más frecuentes:

1.- Toxicidad hematológica: disminución del recuento de glóbulos blancos (bajada de defensas) con el consiguiente riesgo de adquirir infecciones, disminución de glóbulos rojos (anemia) lo que puede provocar cansancio y fatiga, disminución de plaquetas con el riesgo de sangrados o hemorragias. Alteraciones de las pruebas de coagulación.

2.- Toxicidad digestiva: náuseas y vómitos, diarrea, epigastralgia (dolor abdominal), alteraciones del gusto, inflamación del páncreas (pancreatitis) o de la vesícula biliar (colecistitis)

3.- Toxicidad dérmica: caída del cabello (alopecia), alteraciones de las uñas, reacciones en la piel, descamación de la piel de palmas y plantas, picor en la piel, erupción de tipo acneiforme, alteraciones dentarias.

4.- Toxicidad de mucosas (mucositis): inflamación y ulceración en ocasiones de las mucosas de la cavidad oral, de la cavidad nasal, a nivel anal. En ocasiones conjuntivitis.

\*

*Solo en caso de incapacidad legal del paciente.*

HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"MIGUEL SERVET"  
Pº Isabel la Católica, 1-3  
50009 ZARAGOZA

**5.- Toxicidad urogenital:** alteraciones de la menstruación (amenorrea o falta de menstruación), infertilidad (disminución del número de espermatozoides o de óvulos), alteraciones de la libido.

**6.- Toxicidad renal:** alteraciones de la función renal (insuficiencia renal) con disminución de la diuresis, eliminación de proteínas por orina.

**7.- Toxicidad vascular:** extravasación del fármaco (salida del fármaco de la vena durante la administración del mismo), aumento del riesgo de tromboflebitis (coagulación de la sangre en una vena), aparición o empeoramiento de hemorroides, alteraciones de la tensión arterial, alteraciones de la circulación de la sangre a nivel periférico (varices, isquemia arterial, fenómeno de Raynaud)

**8.- Toxicidad neurológica central:** dolor de cabeza (cefalea), mareo, visión borrosa, confusión, inestabilidad, pérdida de audición, confusiones, alteraciones del habla

**9.- Toxicidad neurológica periférica:** hormigueos a nivel de los dedos de los pies y de las manos, sensación de adormecimiento de dedos de manos y pies, calambres, dificultad para los movimientos finos (abrochar botones, enhebrar una aguja, etc), dolor en dedos, pérdida de fuerza en manos y pies.

**10.- Toxicidad cardiorrespiratoria:** insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio, fibrosis pulmonar, derrame pleural, hinchazón de tobillos.

**11.- Reacciones alérgicas:** picor cutáneo, enrojecimiento de la piel, sensación de ahogo, shock anafiláctico

**12.- Toxicidad hepática:** alteraciones de la función hepática con elevación de transaminasas, ictericia (pigmentación amarilla de la piel y mucosas)

**13.- Síndrome general:** cansancio, pérdida de apetito, malestar general, dolores osteoarticulares

Es posible que debido a esas complicaciones, sea necesaria la administración de antibióticos a dosis altas, antifúngicos y sangre o productos derivados de ella. Generalmente las complicaciones suelen ser leves y transitorias pero, en algunas ocasiones, a pesar del tratamiento pueden ser graves e incluso mortales.

Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta mis circunstancias personales (estado previo de salud, edad, profesión, creencias, etc) son:

---

Se harán todas las pruebas y tratamientos necesarios para los riesgos de la quimioterapia se reduzcan al mínimo.

- 3- En mi caso particular, se ha considerado que este es el tratamiento más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas que estarían indicadas en otro caso y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico. También he sido informado de las posibles consecuencias de no realizar la quimioterapia que me propone.



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"MIGUEL SERVET"  
P<sup>a</sup> Isabel la Católica, 1-3  
50009 ZARAGOZA

He comprendido que las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.  
También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación puedo revocar el consentimiento que ahora presto.  
Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance de los riesgos del tratamiento.

Y en tales condiciones

#### **CONSIENTO**

que se me realice el tratamiento con QUIMIOTERAPIA.

Zaragoza,

Fdo. El/la médico:

El/la Paciente:

#### **NO CONSIENTO**

que se me realice el tratamiento con QUIMIOTERAPIA.

Zaragoza,

Fdo. El/la médico:

El/la Paciente:

#### **REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO**

Yo, Dni/Dña \_\_\_\_\_ **REVOCO** el  
consentimiento prestado en fecha \_\_\_\_\_ y declaro por tanto que, tras la  
información recibida, no consiento en someterme a tratamiento con QUIMIOTERAPIA

Zaragoza,

Fdo. El/la médico:

El/la Paciente:

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel J, Ma J, Jemal A et al. Cancer statistics 2014. *A cancer journal for clinicians* 2014.
2. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1973–1995: National Center for Health Statistics, 1998
3. Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. Recent incidence trends for breast cancer in women and the relevance of early detection: an update. *CA Cancer J Clin* 1993;43:27–41
4. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-92
5. M. J. Sanchez, T. Payer, R. De Angelis et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 3): iii30–iii36, 2010.
6. Weir HK, Thun MJ, Hankey BK, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1276–1299.
7. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent Cancer Survival in Europe:a 2000-02 analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8(9):784-96
8. Garcia M, Jemal A, Ward, EM, et al. *Journal of global cancer facts & figures 2007*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
9. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon, France *Sci Publ* 1992:45–173
10. Bouchardy C. Cancer in Italian migrant populations. France. International Agency for Research on Cancer (IARC) *Sci Publ* 1993;149–159
11. Nagata C, Kawakami N, Shimizu H. Trends in the incidence rate and risk factors for breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:75–82.
12. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) Limited-use data (1973–2005), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2008, based on the November 2007 submission.
13. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295:2492–502.
14. Heck KE, Pamuk ER. Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997;145:366–372.
15. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36–47.
16. Clavel-Chapelon F. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 2002;86:723–727.
17. Ma H, Bernstein L, Pike MC, et al. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 2006;8:R43.
18. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of U.S. women. *Am J Epidemiol* 1998;147:636–643
19. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ* 1998;297:1096–1098\_Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5–9.

20. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2:5–73.
21. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:819–835
22. Ventura S, Taffel S. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Breast Cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187–195.
23. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, et al. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:81–85. Lazovich D, Thompson JA, Mink PJ, et al. Induced abortion and breast cancer risk. *Epidemiology* 2000;11:76–80.
24. Lilienfeld AM. The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer* 1956;9:927–934
25. Roberts KD, Rochefort JG, Bleau G, et al. Plasma estrone sulfate levels in postmenopausal women. *Steroids* 1980;35:179–187
26. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606–616
27. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:48–65
28. Ebeling P, Koivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 1994;343:1479–1481
29. Kaaks R, Berrino F, Key T, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2005;97:755–765.
30. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1406–1415
31. Partridge RK, Hahnel R. Prolactin receptors in human breast carcinoma. *Cancer* 1979;43:643–646.
32. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, et al. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev* 2003;24:1–27.
33. Perks CM, Keith AJ, Goodhew KL, et al. Prolactin acts as a potent survival factor for human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2004;91:305–311.
34. Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P, et al. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1482–1488.
35. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001;12:74–77
36. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, et al. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006;17:108–111.
37. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713–1727.
38. Stanford JL, Thomas DB. Exogenous progestins and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:98–107.

39. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodigues-Canteras R, et al. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:286–294.
40. Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, et al. Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in meta-analysis. *Epidemiology* 1994;5:415–421.
41. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985–1990
42. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan P, et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer: estrogen versus estrogen plus progestin. *JNCI* 2000;92:328–332.
43. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–427
44. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15:617–631
45. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:561–569.
46. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:629–642
47. Willett WC. Specific fatty acids and risks of breast and prostate cancer: dietary intake. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1557S–1563S
48. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, et al. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001;92:767–774.
49. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166:2253–2239
50. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001;285:769–776
51. Castelló A, Pollán M, Buijsse M et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: a case-control EpiGEICAM study. *British Journal of Cancer* (2014); 111: 1454-1462.
52. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington, D.C: American Institute for Cancer Research, 2007.
53. Hankinson SE, Willett WC, Manson JE, et al. Alcohol, height, and adiposity in relation to estrogen and prolactin levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1297–1302
54. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, et al. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:533–542
55. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278:1407–1411
56. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin d levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)*. 2013 May;92(3):123-31.

57. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, et al. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1246–1252.
58. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535–540.
59. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:722–727.
60. Ginsburg ES, Walsh BW, Gao X, et al. The effect of acute ethanol ingestion on estrogen levels in postmenopausal women using transdermal estradiol. *J Soc Gynecol Investig* 1995;2:26–29.
61. Duffy C, Cyr M. Phytoestrogens: potential benefits and implications for breast cancer survivors. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:617–631.
62. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002;11 Suppl 2: S94–S100
63. Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, McArthur JW, et al. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA* 1981; 246:1559–1563
64. Malina RM, Spiriduso WW, Tate C, et al. Age at menarche and selected menstrual characteristics in athletes at different competitive levels and in different sports. *Med Sci Sports* 1978;10:218–222.
65. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, et al. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1120–1131
66. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007;18:137–157.
67. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25–31.
68. Boice JD Jr., Harvey EB, Blettner M, et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:781–785.
69. Talamini R, Franceschi S, Favero A, et al. Selected medical conditions and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1997;75:1699–1703
70. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2003;26:1752–1758.
71. Bruning PF, Bonfrer JM, van Noord PA, et al. Insulin resistance and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 1992;52:511–516.
72. Chen AY, Levy L, Goepfert H, et al. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;92:225–231
73. Vatten LJ, Romundstad PR, Trichopoulos D, et al. Pre-eclampsia in pregnancy and subsequent risk for breast cancer. *Br J Cancer* 2002;87:971–973
74. Vatten LJ, Romundstad PR, Odegard RA, et al. Alpha-foetoprotein in umbilical cord in relation to severe pre-eclampsia, birth weight and future breast cancer risk. *Br J Cancer* 2002;86:728–731
75. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348: 2339–2347
76. Lane-Clayton J. A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedent conditions. Reports of the Ministry of Health, London: HM Stationary Office 1926:32.

77. Adami HO, Hansen J, Jung B, et al. Characteristics of familial breast cancer in Sweden: absence of relation to age and unilateral versus bilateral disease. *Cancer* 1981;48:1688–1695.
78. Newman B, Austin MA, Lee M, et al. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:3044–3048
79. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, et al. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996;77:2318–2324
80. Huen MS, Sy Sm, Chen J. BRCA1 and its toolbos for manteinance of genome integrity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010, 11:138-148
81. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cáncer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1994;378:789-92
- 82.** Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol* 2007;31:121–128.
83. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP et al. Multifactorial analysis of diferences between sporadic breast cáncer and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1138-45.
84. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:5175–5180.
85. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian cáncer pedigrees establish RAD51C as human cáncer susceptibility gen. *Nat Genet* 2010;42:410-4.
86. Swift M, Morrell D, Cromartie E et al. The incidence and gene frequency of ataxia telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 1986;39:573-83.
- 87.** Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer* 1975;36(1):1–85.
88. Elston CW, Ellis IO. Assessment of histologic grade. In: Elston CW, Ellis IO, eds. *The breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998:365–384
89. Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 2002;95(12):2455–2464
90. Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 1982;91(2):234–240.
91. Palacios J, Benito N, Pizarro A, et al. Anomalous expression of P-cadherin in breast carcinoma. Correlation with E-cadherin expression and pathological features. *Am J Pathol* 1995;146(3):605–612.
92. De Leeuw WJ, Berx G, Vos CB, et al. Simultaneous loss of E-cadherin and catenins in invasive lobular breast cancer and lobular carcinoma in situ. *J Pathol* 1997;183(4):404–411.
93. DiCostanzo D, Rosen PP, Gareen I, et al. Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of “classical” and variant tumors. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(1):12–23
94. Porter PL, Garcia R, Moe R, et al. C-erbB-2 oncogene protein in in situ and invasive lobular breast neoplasia. *Cancer* 1991;68(2):331–334
95. Radhi JM. Immunohistochemical analysis of pleomorphic lobular carcinoma: higher expression of p53 and chromogranin and lower expression of ER and PgR. *Histopathology* 2000;36(2):156–160.

96. Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C, et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol* 2005;207(1):1–13
97. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993;114(4):637–641; discussion 41–42
98. Battifora H. Metastatic breast carcinoma to the stomach simulating linitis plastica. *Appl Immunohistochem* 1994;2:225.
99. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, et al. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994;73(6):1673–1677
100. Frost AR, Terahata S, Yeh IT, et al. The significance of signet ring cells in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119(1):64–68.
101. Elson BC, Helvie MA, Frank TS, et al. Tubular carcinoma of the breast: mode of presentation, mammographic appearance, and frequency of nodal metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161(6):1173–1176.
102. Feig SA, Shaver GS, Patchefsky AS. Tubular carcinoma of the breast: mode of presentation, mammographic appearance and pathologic correlation. *Diagn Radiol* 1993;129:311
103. Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992;20(6):479–489
104. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, et al. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1442–1448
105. Rasmussen BB. Human mucinous breast carcinomas and their lymph node metastases. A histological review of 247 cases. *Pathol Res Pract* 1985;180(4):377–382
106. Pedersen L, Zedeler K, Holck S, et al. Medullary carcinoma of the breast. Prevalence and prognostic importance of classical risk factors in breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A(13–14):2289–2295.
107. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res* 2006;66(9):4636–4644.
108. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 1990;21(3):333–338
109. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol* 1999;30(12):1459–1463
110. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–752.
111. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10393–10398.
112. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869–10874

113. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:8418–8423.
114. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5367-74.
115. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52:227–237.
116. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, et al. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1771–1775
117. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3378–3384
118. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181–187.
- 119.** Koscielny S, Tubiana M, Le MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984;49:709–715
120. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995 Jan; 75(1):65-71.
121. Adair F, Berg J, Joubert L, et al. Long-term follow-up of breast cancer patients: the 30-year report. *Cancer* 1974;33:1145–1150
122. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7:1239–1251
123. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:112–120.
124. Henson DE, Ries L, Freedman LS, et al. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991;68:2142–2149.
125. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957;11:359–377
126. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu* 1980;15:239–251.
- 127.** Fisher ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancers (protocol no. 4). X. Discriminants for tenth year treatment failure. *Cancer* 1984;53:712–723.
128. Page DL, Gray R, Allred DC, et al. Prediction of node-negative breast cancer outcome by histologic grading and S-phase analysis by flow cytometry: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (2192). *Am J Clin Oncol* 2001;24:10–18.
129. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 2000;18:2059–2069.

130. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1014–1024.
131. Mersin H, Yildirim E, Gulbem K et al. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol* 2003 May;29(4):390-5.
132. Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. Mitotic count is the best single predictor. *Cancer* 1991;68:1309–1317
133. Baak JP, van Diest PJ, Voorhorst FJ, et al. Prospective multicenter validation of the independent prognostic value of the mitotic activity index in lymph node-negative breast cancer patients younger than 55 years. *J Clin Oncol* 2005;23:5993–6001.
  
134. Cattoretti G, Becker MH, Key G, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992;168:357–363
135. Urruticoechea A, Smith Ian E, Dowsett M. Proliferation marker ki-67 in early breast cancer. *JCO* 2005; 23(28): 7212-7220
136. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1504–1513
137. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer* 1995;76(10):1772–1778.
138. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2090–2100
139. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise highlights of the international consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133-1144.
140. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808–3816
141. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719–726
142. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–1684.
143. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–1672.
144. Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ, et al. Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma: an important new independent indicator of prognosis? *Hum Pathol* 1993;24:469–476
145. Elledge RM, Gray R, Mansour E, et al. Accumulation of p53 protein as a possible predictor of response to adjuvant combination chemotherapy with

- cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, and prednisone for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1254–1256
146. Chung M, Chang HR, Bland KL et al. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996 Jan 1;77(1):97-103
  147. Loibl S, Jackisch C, Gade S et al. Neoadjuvant chemotherapy in very young breast cancer patients. *SABCS 2012*.
  148. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, et al. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:705–712
  149. Braun S, Pantel K, Muller P, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(8):525–533.
  150. Bermejo B, Lluch A, Benet I et al. Persistence of occult metastatic cells in bone marrow after adjuvant systemic therapy predicts relapse in localized breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22,14S(july 15 supplement):657
  151. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(8):781–791.
  152. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;365:671–679
  - 153.** Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1665–1671.
  154. Van't Veer LDai H, Van der Vijver et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002 Jan 31;415(6871):530-6
  155. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999–2009
  156. Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183–1192
  157. Adjuvant! Online program [www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com).
  158. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2716–25
  159. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817–2826
  160. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726–3734.
  161. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with *Oncotype DX* and *IHC4* for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2783-2790.
  162. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014;25(2):339-345.

163. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, EP Investigators: A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011, 17:6012-6020.
164. Miguel Martin, Jan C Brase, Lourdes Calvo et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive chemotherapy-treated ER+/Her2- breast cancer patients: results from the GEICAM9906 trial. *Breast Cancer Research* 2014; 16:R38.
165. Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA, et al. Bilateral synchronous breast cancer: mode of detection and comparison of histologic features between the 2 breasts. *Surgery* 2000;128:702-707.
166. Lee SG, Orel SG, Woo IJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology* 2003;226:773-738.
167. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1295-1303.
168. Baseline staging tests in primary breast cancer. Cancer Care Ontario PEBC evidence based reports 2003. Available at <http://www.cancercare.on.ca.proxy.bib.uottawa.ca/pdf/pebc1-14f.pdf>.
169. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:53-60
170. Isaacs RJ, Ford JM, Allan SG, et al. Role of computed tomography in the staging of primary breast cancer. *Br J Surg* 1993;80:1137
171. Crump M, Goss PE, Prince M, et al. Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 1996;14:66-69
172. Jacobson AF, Cronin EB, Stomper PC, et al. Bone scans with one or two new abnormalities in cancer patients with no known metastases: frequency and serial scintigraphic behavior of benign and malignant lesions. *Radiology* 1990;175:229-232.
173. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:105-112.
174. Carr CE, Conant MA, Rosen MA, et al. The impact of FDG PET in the staging of breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:530
175. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 2007;5[Suppl 1]:S1-S22.
176. Brar HS, Sisley JF, Johnson RH Jr. Value of preoperative bone and liver scans and alkaline phosphatase in the evaluation of breast cancer patients. *Am J Surg* 1993; 165:221-224.
177. Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:793-802
178. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC (SBM).
179. Banks WM. On free removal of mammary cancer with extirpation of the axillary glands as a necessary accompaniment. *Br Med J* 1882;2(1145):1138-1141

180. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20(5):497–555
181. Urban JA. Extended radical mastectomy for breast cancer. *Am J Surg* 1963;106:399–404. Carey JM, Kirilin JW. Extended radical mastectomy: a review of its concepts. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1952;27(22):436–440.
182. Auchincloss H. Modified radical mastectomy: why not? *Am J Surg* 1970;119(5):506–509
183. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456–1461
184. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227–1232.
185. Darby S. 2006 update from the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview of radiation therapy for early breast cancer. Presentation at the 2007 ASCO annual meeting, Chicago, June 2007
- 186.** Buchholz TA, Woodward WA, Duan Z, et al. Radiation use and long-term survival in breast cancer patients with T1, T2 primary tumors and one to three positive axillary lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1022–1027.
187. Power SD. The history of the amputation of the breast to 1904. *Liverpool Med Chirurgical J* 1934;42:29.
188. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567–575.
189. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005;242:1–6.
190. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24:337–344
191. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456–466.
192. Giuliano AE, Jones RC, Brennan MB, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345–2350
193. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818–1822.
194. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864–1867.
195. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881–888
196. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599–609.

197. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553–2559.
198. Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:715–720
199. Bergkvist L, de Boniface J, Jonsson P-E, et al. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer. Three-year follow-up of the Swedish multicenter cohort study. *Ann Surg* 2008;247(1):150–156.
200. Naik AM, Fey IV, Gemagnani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up of 4,008 procedures. *Ann Surg* 2004;240:462–471
201. van der Ploeg IM, Niewig OE, van Rijk MC, et al. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(12):1277–1284.
202. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–553.
203. Zavagno G, De Salvo GI, Scalco F, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer. Results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg* 2008;247:207-213.
204. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–1241.
205. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy. European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143–1150
206. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 2003 Aug 15;98(4):697-702
207. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, et al. Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer* 2005;104:20–29.
208. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2005;366:2087–2106.
209. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949–955.
210. Overgaard M, Jensen M, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999;353: 1641–1648.
211. Ragaz J, Olivetto I, Spinelli J, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20 year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116–126.

212. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934–1940
- 213.** Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. *J Clin Oncol* 2005;23:30–40
214. Algara M, Salinas R en *Controversias en la radioterapia por cáncer de mama*. 2010, 12-15. ISBN: 978-84-693-7534-1.
215. (Mayer EL, Burstein HJ. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:257–272.)
216. (Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2: CD003372.)
217. Dieras V, Barthier S, Beuzeboc P et al. Phase II study of docetaxel in combination with doxorubicin as 1st line therapy of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:262a. (
218. Sparano JA, O'Neill A, Schaefer PL et al. Phase II trial of doxorubicin and docetaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1196. *J Clin Oncol* 2000;18:2369-2377.)
- 219.** Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A et al. Doxorubicin and Paclitaxel versus fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1707-15)
220. Nabholz JM, Falkson C, Campos D et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:968-75)
221. Bottenbal M, Creemers GJ, Braun HJ et al. Phase II to phase III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7081-8.)
222. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21: 588–592.
223. Nabholz J-M, Smylie M, Noel D et al. Docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:314-321.)
224. Cresta S, Grasselli G, Mansutti M, et al. A randomized phase II study of combination, alternating and sequential regimens of doxorubicin and docetaxel as first-line chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:433–439
225. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004;101:704–712
226. Alba E, Martin M, Ramos M, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-

- line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:2587–2593
227. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(6):976–983
  228. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3686–3696).
  229. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664–5671.
  230. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. E. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(11):805–815.
  231. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358(16):1663–1671
  232. Goldstein L, O'Neill A, Sparano J, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16S):A512.
  233. Miguel Martín., Tadeusz Pienkowski, John Mackey et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *NEJM* 2005;352:2302-2313.
  - 234.** Martín M, Seguí MA, Antón A, et al. *Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. N Engl J Med* 2010;363:2200–2210.
  235. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J. Phase III study of Doxorubicin/Cyclophosphamide with concomitant versus sequential Docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node positive breast cancer:BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011, 29:3877-3884)
  236. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44–53.
  237. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Smith R et al. Internacional Expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 21:2600-8, 2003
  238. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Locally advanced breast cancer: a review including the M.D. Anderson experience. In: Ragaz J, Ariel IM, eds. *High-risk breast cancer*. Berlin: Springer-Verlag, 1991:382–415.
  239. Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, et al. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 1976;37:1422–1431
  240. Harris JR, Sawicka J, Gelman R, et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:345–349.
  241. Fisher B, Ravdin RD, Ausman RK, et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968;168:337–356.

242. DeLena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1:53–59.
243. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987;47:3889–3894.
244. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1988;6:261–269.
245. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62:2507–2516.
246. Jacquillat C, Baillet F, Weil M, et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (IIIA-IIIB). *Cancer* 1988;61:1877–1982.
247. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:949–960
248. Bonadonna G, Veronesi U, Bramdilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1539–1545.
249. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990;66:119–129
250. Smith IE, Jones AL, O'Brien ME, et al. **Primary medical neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer.** *Eur J Cancer.* 1995;29A:1796–1799
251. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16(1):93–100
252. Calais G, Berger C, Descamps P, et al: Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 74:1283-1288, 1994
253. Chollet P, Charrier S, Brain E, et al: Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 33:862-866, 1997
254. Broet P, Scholl SM, de la Rochefordiere A, Fourquet A, Moreau T, De Rycke Y, et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58(2):151–56.
255. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Annals of Oncology* 1999; 10(1):47–52.
256. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA, Nash AG, Ford HT. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Annals of Oncology* 1998;9(11):1179–84.

257. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, Seleznev IK, et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Annals of Oncology* 1994;5(7):591–5.
258. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:547–552
259. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15: 2483-93, 1997
  
260. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;30:96-102
261. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19(22):4224–4237.
262. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, García-Conde J, et al. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on locoregional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002; 1: 34a.
263. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:188-94, 2005
264. van der Hage JH, van de Velde CCJH, Mieog SJS. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer (Review). *Cochrane database syst rev* 2012, issue 5
265. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:2988-95
266. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019–2027
267. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002;20:1456-66
268. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2676–2685.

269. Untch M, Konecny G, Ditsch N, Sorokina Y, Moebus V, Muck B, et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomised AGO study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;1:34
270. Miller K, Mc-Caskill-Stevens W, Sisk J, et al. Combination versus sequential doxorubicin and docetaxel as primary chemotherapy for breast cancer: a randomized pilot trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3033–3037.
271. von Minckwitz G, Blohmner JU, Raab G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005;16:56–63.
272. Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibls S, Mehta K, Kaufmann M, German Breast Group. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Apr 16;100(8): 552-62.
273. Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibls S, Mehta K, Kaufmann M, German Breast. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. **J Natl Cancer Inst. 2008 Apr 16;**
274. Gunter von Minckwitz, Sherko Kümmel, Petra Vogel, Claus Hanusch, Holger Eidtmann, Jörn Hilfrich, Bernd Gerber, Jens Huober, Serban Dan Costa, Christian Jackisch, Sibylle Loibl, Keyur Mehta, Manfred Kaufmann; for the German Breast Group. Intensified Neoadjuvant Chemotherapy in Early-Responding Breast Cancer: Phase III Randomized GeparTrio Study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 552 – 562
275. Von Minckwitz, Blhomer, Costa et al. Neoadjuvant chemotherapy adapted by interim response improves overall survival of primary breast cancer patients-results of the Gepartrio trial. *SABCS 2011*
276. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al: Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer. 2012 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S1-11. Presented December 5, 2012
277. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2015-23
278. Michael Untch, Mahdi Rezai, Sibylle Loibl Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab inHER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study. *JCO* 2010;28:2024-2031.
279. Gunter von Minckwitz, M.D., Holger Eidtmann, M.D., Mahdi Rezai, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab for HER2-Negative Breast Cancer. *NEJM* 2012;366:299-309.
280. Huober J, Fasching P, Hanusch C et al. Neoadjuvant chemotherapy of paclitaxel with or without rad001:results of the non responder part of the GEPARQUINTO study (GBG44). *Cancer Res* 2011; **71**(24): p. abstr. 3-6
281. Gunter von Minckwitz, Andreas Schneeweiss, Sibylle Loibl, Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66):a randomised phase 2 trial. *SABCS 2014*.
282. M Untch, C Jackisch, A Schneeweiss, et al, et al. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014.A Randomized Phase III Trial Comparing Nanoparticle based

- (nab) Paclitaxel with Solvent based paclitaxel as Part of Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Early Breast Cancer GBG 69 – GeparSepto.
283. Buzdar, A.U., et al., *Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(16): p. 3676-85.
  284. Gianni, L., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort*. Lancet, 2010. **375**(9712): p. 377-84.
  285. Untch, M., et al., *Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups*. J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3351-7.
  286. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Feb;**13**(2):135-44.
  287. Baselga, J., et al., *First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06 / EGF 106903): A Phase III, Randomized, Open Label, Neoadjuvant Study of Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination Plus Paclitaxel in Women with HER2-Positive Primary Breast Cancer*. Cancer Res, 2010. **70**(suppl 24): p. abstr 3-3.
  288. Guarneri, V., et al., *Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(16): p. 1989-95.
  289. Robidoux, A., et al., *Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: NSABP protocol B-41*. J Clin Oncol, 2012. **30**(suppl): p. abstr LBA506.
  290. Carey L, Berry DA, Cirincione C et al. CALGB 40601: Phase III trial of Lapatinib added to Neoadjuvant therapy of Her-2 breast cancer. ASCO 2013.
  291. Gianni, L., et al., *Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(1): p. 25-32.
  292. Schneeweiss, A., et al., *Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab Concurrent or Sequential with an Anthracycline-Containing or Concurrent with an Anthracycline-Free Standard Regimen: A Randomized Phase II Study (TRYPHAENA)*. SABCS, 2011: p. abstr S5-6.
  293. Kennedy BJ, Kelley RM, White G, et al. Surgery as an adjunct to hormone therapy of breast cancer. Cancer 1957;**10**:1055–1075
  294. Dixon JM, Jackson J, Renshaw L, et al. Neoadjuvant tamoxifen and aromatase inhibitors: comparisons and clinical outcomes. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; **86**:295–299
  295. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicentre study. Ann Oncol 2001;**12**:1527–1532

296. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108–5116
297. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106(10):2095–2103
298. Smith I, Cataliotti L, on behalf of the IMPACT and PROACT Trialists. Anastrozole versus tamoxifen as neoadjuvant therapy for oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT and PROACT trials. Presented at fourth European Breast Cancer Conference. Hamburg, Germany. March 16–20, 2004.
299. Semiglazov VF, Kletsel A, Zhiltzova E, et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). American Society of Clinical Oncology annual meeting (abst 530).
300. Semiglazov VV, Semiglazov VG, Dashyan G, et al. Phase 2 randomised trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with ER-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110:244–254.)
301. Alba E, Calvo L, Albanell J. Chemotherapy and hormonotherapy as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM 2006/03, a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol* 2012;23(12):3069-74.
302. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ERBB1- and/or ERBB2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808–3816
303. Smith IE, Walsh G, Skene A, et al. A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant Anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:3816–3822
304. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998;77(4):621–6.
305. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(2):460–9.
306. Ezzat AA, Ibrahim EM, Ajarim DS, et al. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients. *Br J Cancer* 2004;90(5):968–74
307. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4958–65.
308. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91(12):2012–7.

309. Abrial SC, Penault-Llorca F, Delva R, et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(3):255–63.
310. Toi M, Nakamura S, Kuroi K, et al. Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(3):531–9.
311. Huang O, Chen C, Wu J, et al. Retrospective analysis of 119 Chinese noninflammatory locally advanced breast cancer cases treated with intravenous combination of vinorelbine and epirubicin as a neoadjuvant chemotherapy: a median follow-up of 63.4 months. *BMC Cancer* 2009;9:375.
312. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, 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.
313. Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, et al. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4693–700.
314. Frasci G, Comella P, Rinaldo M, et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20(7):1185–92.
315. Chang HR, Glaspy J, Allison MA, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010;116(18):4227–37.
316. Untch M, et al., *Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2- overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups.* *J Clin Oncol*, 2011. **29**(25): p. 3351-7.
317. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al: Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer. 2012 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S1-11. Presented December 5, 2012
318. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46: 2578 – 2581
319. Maini CL, Tofani A, Sciuto R et al. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 1546 – 1551
320. Vinnicombe SJ, MacVicar AD, Guy RL et al. Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy, with pathologic correlation. *Radiology* 1996; 198: 333 – 340
321. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:1193-1199.
322. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:868-877.

323. Chen JH, Feig B, Agrawal G, et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2008;112:17-26.
324. De Los Santos J, Bernreuter W, Keene K, et al. Accuracy of breast magnetic resonance imaging in predicting pathologic response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2011;11:312-319.
325. De los Santos J, Cantor A, Amos K et al. Imaging magnetic resonance as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment of operable breast cancer. *Cancer* 2013; 119:1776-83.
326. Roldan-valadez E, Vega-Gonzalez I, Valdivieso Cárdenas G et al. Conceptos básicos del 18F-FDG PET/TC. Definición y variantes normales. *Gaceta Médica de Mexico*; 2008: 144:137-46.
327. Karina Warning, Malene Grubbe Hildebrandt, Bent Kristensen et al. Utility of 18FDG-PET/CT in breast cancer diagnostics– a systematic review.
328. Cermik TF, Mavi A, Basu S et al. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:475-83
329. Danforth DN, Aloj L, Carrasquillo JA et al. The role of 18F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Can Res Treatment* 2002;75:135-46.
330. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Can Res Treatment* 2006;98:267-74.
331. Avril N, Rosé CA, Schelling M et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000;18:3495-502.
332. Heinisch M, Gallowitsch HJ, Mikosch P et al. Comparison of FDG-PET and dynamic contrast-enhanced MRI in the evaluation of suggestive breast lesions. *The breast* 2003;12:17-22.
333. Rostom AY, Powe J, Kandil A et al. Positron emission tomography in breast cancer: a clinicopathological correlation of results. *Br J Radiol* 1999;72:1064-8.
334. Utech CI, Young CS, Winter PF (1996) Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(12):1588–1593
335. Gil-Rendo A, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ et al. Fluodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br J Surg* 2006;93:707-12.
336. Taira N, Ohsumi S, Takabatake D et al. Determination of indication for sentinel lymph node biopsy in clinical node-negative breast cancer using preoperative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography fusion imaging. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:16-21.
337. Chae BJ, Bae JS, Kang BJ et al. Positron emission tomography-computed tomography in the detection of axillary lymph node metastasis in patients with early stage breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:284-9.
338. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H et al. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDGPET/ CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:165-74.

339. Fuster D, Duch J, Paredes P et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with (18F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008;26:4746-51.
340. Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L et al. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. *J Nucl Med* 2008;49:1215-22.
341. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 2007;18:473-8.
342. Cooper KL, Harnan S, Meng Y, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, Wyld L, Ingram C, Wilkinson ID, Lorenz E. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(3):187–198
343. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J, Biersack HJ. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17(3B):1687–1692
344. Moon DH, Maddahi J, Silverman DHS, et al. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med*. 1998;39:431–435
345. Kim TS, Moon WK, Lee DS, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of recurrent or metastatic breast cancer. *World J Surg*. 2001;25:829–834.
346. Dose J, Bleckmann C, Bachmann S, et al. Comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and 'conventional diagnostic procedures' for the detection of distant metastases in breast cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2002;23:857–864
347. Mahner S, Schirmacher S, Brenner W et al. Comparison between positron emission tomography using 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1249-54.
348. Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? *J Clin Oncol*. 1995;13: 1470–1477.
349. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of 'metabolic flare' to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *European Journal of Nuclear Medicine* 1999; 26(1): 51-56.
350. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(11): 2797-803.
351. Stafford SE, Galow JR, Schubert EK, Rinn KJ, Dunnwald LK, Livingston RB, et al. Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. *Academic Radiology* 2002; 9(8): 913-921.
352. Gennari A, Donati S, Salvadori B, Giogetti A, Salvadori PA, Sorace O, et al. Role of 2-[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clinical Breast Cancer* 2000; 1(2): 156-161.

353. Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Janicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; 46(7):1144-1150.
354. Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ. Powerful prognostic stratification by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(19): 3026-3031
355. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, Weatherall PT, Lehman CD, Newstead GM, Polin S et al. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy—results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology* 2012; 263(3):663–672
356. Wahl R.L, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: Initial evaluation. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11(11): 2101-2111
357. Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FC, Korkmaz M, Yang DJ, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1996; 37(6): 931-8.
358. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, Werner M, Dose J, Janicke F, Graeff H et al (2000) Positron emission tomography using [(18)F]fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1689–1695
359. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, Waikar S, Whitaker T, Ah-See AK, Eremin O et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy- D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(8):1676–1688.
360. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *European Journal of Cancer* 2002; 38(3): 375-379.
361. Kim S-J, Kim S-K, Lee ES, Ro J, Kang SH. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology* 2004; 15(9): 1352-1357.
362. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, Ricaud M, Bourbouloux E, Doutriaux I, Clouet M et al Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006; 24(34):5366–5372
363. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubreau M, Coudert B, Arnould L, Boichot C, Cochet A, Fumoleau P, Brunotte F. [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1915–1924
364. Duch J, Fuster D, Munoz M, Fernandez PL, Paredes P, Fontanillas M, Guzman F, Rubi S, Lomena FJ, Pons F (2009) 18FFDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36(10):1551–155
365. Kumar A, Kumar R, Seenu V, Gupta SD, Chawla M, Malhotra A, Mehta SN (2009) The role of 18F-FDG PET/CT in evaluation of early response to

- neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur Radiol* 2009; 19(6): 1347–1357
366. Jung SY, Ki-Kim S, Byung-Ho N, Min SY, Lee SJ, Park C, Kwon Y, Kim EA, Ko KL, Park IH, Lee KS, Shin KH et al. Prognostic impact of [18F] FDG-PET in operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 247–253
  367. Schneider-Kolsky ME, Hart S, Fox J, Midolo P, Stuckey J, Hofman M, Ganju V. The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response to chemotherapy using serial FDG-PET. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R37
  368. Martoni AA, Zamagni C, Quercia S, Rosati M, Cacciari N, Bernardi A, Musto A, Fanti S, Santini D, Taffurelli M. Early 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography may identify a subset of patients with estrogen receptor-positive breast cancer who will not respond optimally to preoperative chemotherapy. *Cancer* 2010; 115:805–813
  369. Ueda S, Tsuda H, Saeki T, Omata J, Osaki A, Shigekawa T, Ishida J, Tamura K, Abe Y, Moriya T, Yamamoto J. Early metabolic response to neoadjuvant letrozole, measured by FDG PET/CT, is correlated with a decrease in the Ki67 labeling index in patients with hormone receptor-positive primary breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer* 2011; 18(4):299-308.
  370. Keam B, Im SA, Koh Y, Han SW, Oh DY, Cho N, Kim JH, Han W, Kang KW, Moon WK et al. Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11:452
  371. Kolesnikov-Gauthier H, Vanlemmens L, Baranzelli MC, Vennin P, Servent V, Fournier C, Carpentier P, Bonnetterre J. Predictive value of neoadjuvant chemotherapy failure in breast cancer using FDG-PET after the first course. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131(2):517–525
  372. Koolen, Bas B; Pengel, Kenneth E. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *The Breast* 2013;1-7.
  373. Jeong Seon Park, Woo Kyung Moon, Chae Yeon Lyou et al. The assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: comparison of magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Acta Radiologica* 2011; 52:21-28.
  374. Ueda S, Saeki T, Shigekawa T. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography optimizes neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer to achieve pathological complete response. *Int J Clin Oncol* (2012) 17:276–282
  375. Andrade WP, Lima EN, Osorio CA et al. Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(12):1358-63.
  376. Groheux D, Hindié H, Giacchetti S et al. Triple-negative breast cancer: early assessment with 18F-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy identifies patients who are unlikely to achieve a pathologic complete response and are at a high risk of early relapse. *J Nucl Med* 2012; 53(2):249-54.
  377. Buchbender C, Kuemmel S, Hoffman O. FDG-PET/TC for the early prediction of histopathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: initial results. *Acta Radiol* 2012;53(6):628-636.
  378. Gebhart G, Gámez C, Holmes E, et al. 18F-FDG PET/CT for Early Prediction of Response to

Neoadjuvant Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination in HER2-Positive Breast Cancer: Results from Neo-ALTTO. *Journal of Nuclear Medicine* 2013; 54:1-7.

379. Hatt M, Groheux D, Martineau A et al: Comparison between 18F-FDG PET image-derived indices for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Nucl Med* 2013; 54(3):341-9.
380. García M, Arrazola J, García-Sáenz J. Predictive value of PET-CT for pathological response in stages II and III breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy with docetaxel. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33(1):14-21.
381. Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012: 131:357–369
382. Cheng X, Li Y, Liu B et al. 18-FDG PET/TC and PET for evaluation of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. *Acta radiol* 2012; 53(6):615-27.
383. Mghanga F, Lan X, Bakari K et al. Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography–Computed Tomography in Monitoring the Response of Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta–Analysis. *Clinical Breast Cancer* 2013; 13(4):271-9.
384. ACR BI-RADS fourth edition 2003.
385. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD: A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival
386. “Estadística no paramétrica” de Sydney Siegel, Ed. Trillas, Tercera edición en español, junio 1990.
387. “Probabilidad y Estadística, Aplicaciones y Métodos” de George C. Canavos, Ed. McGRAW-HILL, 1988.
388. Estadística, Modelos y Métodos.2. Modelos lineales y series temporales”. Daniel Peña Sanchez de Rivera (1989).
389. “BMDP Statistical Software Manual” University of California Press, 1992.
390. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, et al. *Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. N Engl J Med* 2010; 362:2053–2065
391. Kong X, Moran M, Zhang N et al. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *European Journal of Cancer*; 47(2011):2084-2090.
392. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis, *Lancet* 2014, 384:164-172.
393. Berruti A, Amoroso V, Gallo F et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Onc* 2014, 32(34): 3883-3891.
394. Prisack HB, Karreman C, Modlich O, Audretsh W, Danae M, Rezai M. Predictive biological markers for response of invasive breast cancer to anthracycline/cyclophosphamide-based primary (radio-)chemotherapy. *Anticancer Research* 2005;25: 4615e21.

395. Untch M, Möbus V, Kuhn W, et al. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2938–45.
396. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al, and the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie PREPARE investigators. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel ± darbepoetin alfa in primary breast cancer—results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011; **22**: 1988–98.
397. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; **125**: 145–56.
398. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA: Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010, 11:174-183
399. MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, et al. 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* 1996; **74**: 1458–65.
400. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfi Is I, et al. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2008; **13**: 1235–45.
401. Bottini A, Berruti A, Bersiga A, et al. Relationship between tumour shrinkage and reduction in Ki67 expression after primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer* 2001; **85**: 1106–12.
402. Jones RL, Salter J, A'hern R, et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **119**: 315–323.
403. Petit T, Wilt M, Velten M, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004; **40**: 205–11.
404. Bozzetti C, Musolino A, Camisa R, et al. Evaluation of HER-2/neu amplification and other biological markers as predictors of response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in primary breast cancer: the role of anthracycline dose intensity. *Am J Clin Oncol* 2006; **29**: 171–77.
405. Pohl G, Rudas M, Taucher S, et al. Expression of cell cycle regulatory proteins in breast carcinomas before and after preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003; **78**: 97–103.
406. Estevez LG, Cuevas JM, Anton A, et al. Weekly docetaxel as neoadjuvant chemotherapy for stage II and III breast cancer: efficacy and correlation with biological markers in a phase II, multicenter study. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 686–92.

407. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Expression of ER, PgR, HER1,HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy.*Ann Oncol* 2008; **19**: 465–72.
408. von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, et al. Clinical response after two cycles compared to HER-2, Ki67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2008; **10**: R30.
409. Fasching P, Heusinger K, Haeberle L. Ki-67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC* 2011;11:486
410. Alba E, Chacon JL, Lluch A. A randomised phase II of platinum salts in basal-like breast cancer patients in neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res treat* 2012 Nov;136(2):487-93.
411. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the Gepar-trio study. *Breast cancer res treat* (2010): 124:133-140.